

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1936-1937.

N° 3.

Action sur le système circulatoire de diverses essences et de quelques-uns de leurs constituants (en particulier l'alcool octylique et les alcools terpéniques).

THÈSE

pour l'obtention du diplôme de

Docteur de l'Université de Paris

(Pharmacie)

Présentée et soutenue le

1936.

PAR

RENÉ PARIS,

DOCTEUR ÈS-SCIENCES,
PHARMACIEN,

EX-INTERNE MÉDAILLE D'OR DES HOPITAUX,
CHEF DE LABORATOIRE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ET A L'ÉCOLE PRATIQUE DES HAUTES ÉTUDES SCIENTIFIQUES.

JURY { MM. EM. PERROT, Président.
L. LAUNOY, Professeur.
M. MASCRÉ, Agrégé.

LONS-LE-SAUNIER

IMPRIMERIE ET LITHOGRAPHIE MAURICE DECLUME

1936

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1936-1937.

N° 3.

Action sur le système circulatoire de diverses essences et de quelques-uns de leurs constituants (en particulier l'alcool octylique et les alcools terpéniques).

THÈSE

pour l'obtention du diplôme de

Docteur de l'Université de Paris

(Pharmacie)

Présentée et soutenue le

1936.

PAR

RENÉ PARIS,

DOCTEUR ÈS-SCIENCES,

PHARMACIEN,

EX-INTERNE MÉDAILLE D'OR DES HOPITAUX,

CHEF DE LABORATOIRE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

ET A L'ÉCOLE PRATIQUE DES HAUTES ÉTUDES SCIENTIFIQUES.

JURY { MM. EM. PERROT, Président.
L. LAUNOY, Professeur.
M. MASCRÉ, Agrégé.

LONS-LE-SAUNIER

IMPRIMERIE ET LITHOGRAPHIE MAURICE DECLUME

1936

PERSONNEL DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE

ADMINISTRATION

MM. P. GUÉRIN, Doyen, O. *,  I.
 P. LEBEAU, Assesseur, O. *,  I.
 P. DESPORT, Secrétaire, *,  I.

PROFESSEURS

GUÉRIN, O. *,  I	Botanique générale.
PERROT, C. *,  I	Histoire naturelle des Médicaments.
COUTIÈRE, O. *,  I	Zoologie.
LEBEAU, O. *,  I	Pharmacie chimique.
BOUGAULT, *,  I	Chimie analytique.
GORIS, O. *,  I	Pharmacie galénique.
TASSILLY, O. *,  I	Physique.
DAMIENS, *,  I	Chimie minérale.
HÉRISSEY, O. *,  I	Chimie biologique.
SOMMELET, *,  I	Chimie organique.
LUTZ, *,  I	Cryptogamie et Micro- biologie.
FABRE, *,  I	Toxicologie.
LAUNOY, O. *,  I	Professeur sans chaire.

Doyen honoraire : RADAIS, O. *,  I.

Professeurs honoraires : MM. BÉHAL, G. O. *,  I. et DELÉPINE, O. *,  I.,
 Membres de l'Institut, et GUERBET, *,  I.

CHARGÉS DE COURS

MM. Marc HONNORAT, *,  I	Législation et Déontologie pharmaceutiques.
LAUNOY, O. *,  I	Pharmacodynamie.
DELABY, *,  I	Hydrologie et Hygiène.
PICON,  I	Chimie minérale.
BACH,  I	Microbiologie.
FLEURY,  I	Chimie organique.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. DELABY, *,  A.	MM. MASCRÉ,  I.	MM. BEDEL,  I.
PICON,  I.	FLEURY,  I.	RÉGNIER,  I.
	BACH,  I.	

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. BEDEL,  I., *agréé*, chargé des
 T. P. de 1^{re} année Chimie générale.
 FLEURY,  I., et RÉGNIER,  I.,
agréés, chargés des travaux de Chimie analytique.
 SOUÈGES,  I Micrographie
 LEROUX,  I Physique.
 DEVAL, *,  I Microbiologie.
 DELABY, *,  I., PICON,  I., et
 MASCRÉ,  I., *agréés*, chargés des Travaux généraux de 4^e année.

Bibliothécaire en Chef : M. BERNARD,  I.



A MONSIEUR LE PROFESSEUR A. CLERC,

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR,
PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE,
MÉDECIN DE L'HOPITAL DE LA PITIÉ,
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE.

Hommage de profonde reconnaissance.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MONSIEUR LE PROFESSEUR EM. PERROT,

COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR,
PROFESSEUR A LA FACULTÉ DE PHARMACIE,
DIRECTEUR A L'ÉCOLE PRATIQUE DES HAUTES ÉTUDES,
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE.
MEMBRE DE L'ACADÉMIE D'AGRICULTURE,
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DES SCIENCES COLONIALES.

*Qui a bien voulu me faire l'honneur de
présider mon Jury de thèse,
Témoignage de gratitude et de profond respect.*

A MES PARENTS,

A MA FEMME,

Témoignage d'affection.

TABLE DES MATIÈRES.

	Pages
INTRODUCTION	9
PREMIÈRE PARTIE.	
CHAPITRE I. — Les alcools aliphatiques	13
CHAPITRE II. — L'alcool octylique.	
<i>a)</i> Généralités	17
<i>b)</i> Toxicité	20
<i>c)</i> Action sur la pression artérielle.....	21
<i>d)</i> Action diurétique	33
<i>e)</i> Rapports avec le système nerveux autonome.....	40
<i>f)</i> Action sur le sang.....	43
CHAPITRE III. — Les composés octyliques.....	50
CONCLUSIONS	53.
DEUXIÈME PARTIE.	
CHAPITRE I. — Les essences végétales.....	55
CHAPITRE II. — Les constituants des essences.	
<i>a)</i> Les carbures	63
<i>b)</i> Les aldéhydes	63
<i>c)</i> Les acides	64
<i>d)</i> Les alcools	65
<i>e)</i> Les esters	80
Interprétation des résultats	82
CONCLUSIONS GÉNÉRALES	87
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE	91

INTRODUCTION.

C'est en étudiant la composition du sang au cours de l'hypertension artérielle que nous nous sommes aperçu qu'il y avait, entre autres modifications, augmentation de la tension superficielle. C'est de cette constatation initiale qu'est venue l'idée d'employer des agents tensio-négatifs dans le traitement de l'hypertension — mais il fallait auparavant vérifier expérimentalement que les corps qui abaissent la tension superficielle du sang « in vivo » étaient des hypotenseurs et ensuite, trouver un agent possédant à la fois un maximum d'activité avec un minimum de toxicité.

Nous avons donc étudié successivement des savons et en particulier l'oléate de soude, des alcools aliphatiques et surtout l'octanol, les sels biliaires, des dérivés de l'huile de Chaulmoogra (chaulmoograte de soude, d'éthyle) de l'huile de foie de Morue (morrhuate d'éthyle) de l'huile de Ricin (ricinoléate de soude) des saponines et surtout des essences végétales et leurs principaux constituants (carbures, aldéhydes, acides, alcools, esters) [23, 26].

Parmi les nombreux corps tensio-négatifs étudiés ce sont surtout les alcools, et les essences végétales, qui, jusqu'ici, se sont montrés les plus intéressants au point de vue de leur action sur le système circulatoire. C'est pourquoi nous avons approfondi leur étude. D'ailleurs, il faut remarquer que les alcools sont des constituants normaux des essences ; il était donc logique d'examiner en même temps ces deux catégories de corps et d'essayer de déterminer quels étaient dans les essences les constituants actifs.

D'autre part, étant donné la fréquence des essences dans les drogues d'origine végétale et le nombre restreint de travaux sur l'action physiologique de ces composés, il nous a semblé que cette étude pourrait présenter un certain intérêt non seulement au point de vue pharmacodynamique mais aussi au point de vue de la Matière médicale.

Au cours de ce travail nous avons respecté l'ordre chronologique suivant lequel nous avons étudié les différents alcools et les constituants des essences.

Dans une première partie seront exposés les résultats obtenus avec les alcools aliphatiques et surtout avec l'octanol, constituant de l'essence de Berce. Nous décrirons en détail les propriétés de cet alcool, prototype des substances tensionégatives et le plus actif des alcools végétaux ; nous étudierons également l'action des impuretés qui peuvent accompagner l'alcool octylique primaire dans les produits commerciaux.

La seconde partie sera réservée à l'étude sommaire de quelques essences et de leurs principaux constituants (carbures, acides, aldéhydes, alcools, esters). Nous nous arrêterons un peu plus longuement sur les alcools terpéniques acycliques (linolol, citronellol, géraniol, rhodinol) ou cycliques (terpinéol, bornéol, menthol).

Enfin nous discuterons des résultats obtenus et comparerons entre eux, au point de vue de leur action physiologique, les divers constituants des essences (et surtout les différents alcools qui en sont retirés) en essayant d'expliquer le mode d'action de ces différentes substances.

Nous ne saurions terminer cette introduction sans exprimer notre reconnaissance envers ceux qui nous ont guidé et qui nous ont donné les moyens matériels ou l'aide morale pour la réalisation de cette thèse :

M. le Professeur CLERC, dont nous fûmes l'interne en Pharmacie, puis le chef de laboratoire et qui, depuis six ans, nous a fait l'honneur de nous associer à ses travaux. C'est dans son laboratoire et sous sa haute et érudite direction qu'ont été faites la plupart de nos expériences. Nous n'oublierons jamais toute la bienveillance dont il a fait preuve à notre égard et toutes les facilités qu'il nous a accordées pour effectuer de nombreux essais physiologiques dont plusieurs ont déjà fait l'objet de notes résumées publiées avec sa collaboration et celles de nos amis STERNE et DELAMARE.

M. le Professeur PERROT, qui a bien voulu nous accueillir à la Faculté de Pharmacie et nous accepter comme chef de laboratoire à l'Ecole pratique des Hautes Etudes. Nous avons pu profiter de sa longue expérience par ses suggestions si intéressantes et ses judicieuses remarques ; nous sommes particulièrement heureux qu'il nous ait fait le grand honneur de présider

cette thèse. Que ce Maître éminent veuille bien trouver ici l'expression de tout notre respect et toute notre gratitude.

M. le Professeur LAUNOY, qui nous a toujours accueilli avec la plus grande bienveillance et dont l'autorité pharmacodynamique nous a été si utile au cours de la rédaction de ce travail.

M. le Professeur Agrégé MASCRÉ, notre Maître dans les Hôpitaux, dont la bonté à notre égard ne s'est jamais démentie et dont les conseils nous ont toujours été très précieux. Nous lui exprimons notre bien sincère reconnaissance et notre profond attachement.

En dehors de nos Maîtres à la Faculté, nous tenons également à adresser nos respectueux remerciements à M. le Professeur DAUTREBANDE qui, à plusieurs reprises, à Liège, lors de séjours malheureusement trop courts, nous a initié à certaines techniques physiologiques et a bien voulu s'intéresser à notre travail.

Nous exprimons aussi toute notre gratitude à M. le Professeur GAUTRELET, chercheur aussi passionné que désintéressé, qui, pour certaines expériences, nous a donné dans son laboratoire l'hospitalité la plus large et la plus courtoise, et nous a fait profiter de sa profonde érudition.

Nous ne voulons pas oublier le Docteur Jean STERNE, Chef de clinique de M. le Professeur CLERC, avec qui nous avons expérimenté de longues années et auquel nous lie une bien sincère amitié née au cours des heures passées ensemble.

Enfin nous remercions vivement pour son aide si précieuse Mme ESTÉVENON, laborantine de M. le Professeur CLERC, que nous avons souvent mise à contribution.

PREMIÈRE PARTIE.

CHAPITRE PREMIER.

Les alcools aliphatiques.

Comme il vient d'être dit dans l'introduction, nous avons été amené à étudier les alcools, ainsi d'ailleurs que les essences, au cours de recherches expérimentales sur l'action possible de différentes substances tensio-négatives sur la pression artérielle.

Les faits expérimentaux ont confirmé notre hypothèse : les corps qui dépriment la tension superficielle de l'eau ont abaissé non seulement la tension superficielle du sang *in vivo* mais aussi la tension artérielle de l'animal d'expérience (Chien ou Lapin) sans toutefois qu'il y ait toujours un parallélisme rigoureux entre ces deux derniers phénomènes.

Les premières substances expérimentées à ce point de vue ont été les alcools aliphatiques saturés ; en effet ces alcools ont été souvent employés pour abaisser la tension superficielle de divers milieux.

En ce qui concerne la tensio-négativité et la solubilité dans l'eau des alcools aliphatiques on sait que, suivant la règle de TRAUBE, l'abaissement de la tension superficielle augmente avec la longueur de la chaîne carbonée, tandis que décroît la solubilité dans l'eau (on aboutit à l'insolubilité complète pour l'alcool nonylique). Cependant l'action tensio-négative décroît moins vite que la solubilité et ce sont les alcools supérieurs qui sont les plus tensionnégatifs en passant par un maximum pour l'alcool octylique, qui est encore très légèrement soluble.

Il semble inutile d'insister ici sur la notion de tension superficielle, sur son importance en physiologie et en pharmaco-

dynamie, sur son influence sur la perméabilité cellulaire, sur son rôle dans la narcose, nous renvoyons pour cela aux traités classiques et en particulier à la monographie très documentée de HERCYK [58] ainsi qu'à l'excellente thèse de notre ami J. STERNE [96]. De même, il sera passé rapidement sur la mesure de la tension superficielle, force qui s'exprime en dynes par centimètre.

Les méthodes de mesure se divisent en deux grandes classes : les méthodes dynamiques dans lesquelles le liquide est en mouvement au moment de la mesure, et les méthodes statiques, effectuées après immobilité absolue des solutions. Quant aux techniques, elles sont très nombreuses (ascension dans un tube capillaire, méthode des bulles d'air, du poids des gouttes, etc) nous nous limiterons ici à l'exposé de celles qui ont été employées : la stalagmométrie et l'arrachement.

La stalagmométrie consiste à mesurer la tension superficielle par le nombre de gouttes donné par un volume de liquide déterminé et, bien entendu, en procédant dans des conditions bien déterminées et en prenant l'eau distillée comme terme de comparaison (73 dynes à 15°) ; on sait que, toutes choses égales d'ailleurs, le nombre de gouttes est inversement proportionnel à la tension superficielle (Loi de TATE). Pour ces recherches nous avons fait construire un stalagmomètre d'une contenance de 5 cm³ qui a permis de mesurer la tension superficielle, non seulement de diverses solutions aqueuses ou alcooliques, mais encore du sang ou du plasma [20].

Dans la méthode par arrachement on mesure la force nécessaire pour arracher de la surface du liquide un corps (anneau, lame) de dimensions connues. Dans le tensiomètre de LECOMTE du NOÛY [69] l'arrachement est provoqué par la torsion d'un fil, on lit l'angle de torsion sur un cadran étalonné ; dans la balance de GOIFFON [50], la lame de platine est fixée au bras d'une balance micromagnétique, la mesure se faisant par déplacement du récipient contenant le liquide et où plonge la lame de platine.

Enfin, il faut noter que les deux méthodes ne donnent pas toujours des chiffres identiques ; avec la méthode stalagmométrique on obtient généralement la tension superficielle dynamique (1) tandis qu'avec la méthode par arrachement on détermine surtout la tension superficielle statique.

(1) La méthode des gouttes ne donne des valeurs proches de la tension dynamique qu'à condition d'avoir un écoulement rapide (1 goutte par seconde).

Les premiers termes de la série des alcools aliphatiques (méthylique, éthylique, propylique) sont peu tensionégatifs et peu hypotenseurs même à forte dose (1 à 2 cm³. par kg. de la solution à 33 p. 100).

L'alcool butylique normal (C⁴H⁹OH) est un peu plus actif. La solution aqueuse à 5 p. 100 (qui donne 150 gouttes pour 5 cm³. à notre stalagmomètre au lieu de 100 gouttes pour l'eau distillée) employée à la dose de 1 à 2 cm³. par kg. et par voie intraveineuse, détermine chez le Chien (1) une chute de la tension artérielle assez nette mais très transitoire ainsi qu'une baisse de la tension superficielle du sang (qui passe de 100 à 120 et même 130 gouttes).

L'alcool isobutylique est moins actif.

L'alcool amylique normal (C⁵H¹¹OH), (P. E. = 137°), dont la solution aqueuse à 2,5 pour 100 donne 200 gouttes pour 5 cm³, employé aux mêmes doses et dans les mêmes conditions, donne une hypotension plus marquée et un peu plus prolongée, mais les injections successives n'ont aucun effet cumulatif (2).

L'alcool isoamylique (P. E. = 131°) est moins actif, il en est de même de l'hydrate d'amylène (alcool amylique tertiaire P. E. = 102°).

L'alcool hexylique normal (C⁶H¹³OH) liquide huileux, peu soluble dans l'eau (environ 3 p. 1000) soluble dans l'alcool et l'éther, bouillant à 157°, existe à l'état d'ester (butyrique, caprylique) dans l'essence de Berce (*Heracleum spondylium* L.) et l'essence de Fougère mâle (*Aspidium Filix Mas* Schwartz). Il abaisse fortement la tension superficielle de l'eau ; la solution aqueuse saturée à 15° donne 200 gouttes par 5 cm³. Par voie intraveineuse la dose active sur la pression artérielle est de 6 à 10 mg. par kg. Avec une solution au dixième dans de l'alcool à 33° employée à la dose de 1 cm³. par kg., on obtient une baisse de 6 à 8 cm. de mercure. La courbe a une allure particulière et comprend deux phases l'une, vagale, avec grandes oscillations, l'autre, sympathique, avec réduction de l'amplitude cardiaque ; au cours de l'hypotension il y a généralement apnée ainsi qu'une baisse concomitante de la tension superficielle du sang. Nous étudierons d'ailleurs tous ces phénomènes en détail à propos de l'octanol.

(1) Nous avons obtenu des résultats analogues chez le Lapin, mais, dans l'ensemble, cet animal nous a paru moins sensible que le Chien.

(2) L'action hypotensive de l'alcool amylique a déjà été signalée par SALANT [91] et d'après SSINJERTROF [95] cet alcool dilate les vaisseaux hépatiques.

L'alcool heptylique normal ($C^7H^{15}OH$) liquide huileux, bouillant à 175° , soluble dans l'alcool et l'éther, est moins soluble dans l'eau que l'alcool hexylique (environ 1/10.000 à 15°). La solution aqueuse est fortement tensio-négative (200 gouttes pour 5 cm^3). La dose active sur la pression est d'environ 5 mg. par kg. L'injection intraveineuse d'une solution hydroalcoolique à 1 p. 100 amène une hypotension marquée (de 4 à 6 cm. de mercure) et relativement durable (de 1 à 2 minutes).

Nous allons maintenant aborder l'étude de l'alcool octylique normal, le dernier des alcools aliphatiques supérieurs qui soit encore légèrement soluble dans l'eau et dont il abaisse très fortement la tension superficielle.

Dans ce travail, ce corps retiendra longuement l'attention et sera étudié en détail car parmi toute cette série d'alcools c'est celui qui agit à plus faible dose et qui s'est montré le plus maniable aussi bien au point de vue expérimental qu'au point de vue de ses applications en thérapeutique [23 bis, 24, 27, 36, 87 bis, 96]. L'étude expérimentale de l'octanol a d'ailleurs déjà fait l'objet de notes préliminaires avec MM. A. CLERC et J. STERNE [22, 22 bis, 25].

CHAPITRE II.

L'alcool octylique primaire ou octanol I.

a) Généralités.

TRAVAUX ANTÉRIEURS. — Si l'action de l'octanol chez les animaux supérieurs et en particulier sur la circulation semble, tout au moins à notre connaissance, avoir été peu étudiée, son pouvoir narcotique, son action anesthésique locale, son action déprimante sur le cœur de Grenouille sont connus depuis longtemps ; remarquons d'ailleurs que la plupart des travaux ont été faits non pas sur l'octanol en particulier, mais sur la série des alcools aliphatiques et souvent à propos de l'influence de la tension superficielle sur les phénomènes biologiques.

Sans prétendre faire la bibliographie complète de cette question, nous rappellerons cependant quelques uns de ces travaux :

Dès 1903, FÜHNER [41, 42] met en évidence le pouvoir hypnotique élevé de l'octanol pour les Poissons (1).

En 1927, ASHER et SCHEINFINKEL [1] montre que l'alcool caprylique exerce une action dépressive sur le cœur de Grenouille et qu'il provoque un renversement de l'action de l'atropine même après lavage du cœur ; ce fait semble du à l'abaissement de la tension superficielle car un alcool caprylique peu tensio-négatif ne provoque pas ce phénomène.

En 1930, SCHRODER et MACHT [93] étudient en détail l'action anesthésique locale de l'octanol en rapport avec les modifications de la chronaxie.

La même année, CLARK [18] montre que l'action déprimante

(1) Avec MM. A. CLERC et J. STERNE, nous avons d'ailleurs retrouvé ces propriétés sédatives du système nerveux chez l'homme [24].

provoquée par les alcools acycliques, et en particulier l'octanol, sur le ventricule de Grenouille est parallèle à l'abaissement de la tension superficielle.

Enfin, en 1935, MACHT [78] reprit la question du pouvoir anesthésique local de l'octanol et le compara à celui d'autres alcools aliphatiques.

En ce qui concerne l'action de l'octanol en physiologie végétale, nous nous bornerons à citer les expériences de NOTHMANN-ZUCKERHANDL [84] sur les mouvements protoplasmiques de *Vallisneria*, celles d'EISEMBERGER [38], de GIBBS [49], de MACHT et MEYER [79] sur la croissance des végétaux et surtout celles de M. MASCRÉ et Mlle A. ROLLEN [82], de Mlle A. ROLLEN [90] sur la structure de la cellule végétale.

Etat naturel. — L'octanol primaire de formule $\text{CH}^2(\text{CH}^2)^6\text{CH}^2\text{OH}$ se trouve à l'état d'ester (acétique, butyrique) dans quelques essences et en particulier dans celle de grande Berce (*Heracleum Spondylium* L.) de *Pastinaca Sativa* L. et de Fougère mâle (*Aspidium Filix Mas* Schwartz).

Préparation. — L'octanol primaire peut être obtenu à partir des fruits d'*Heracleum Spondylium* L. (ZINCKE [105]) ; on fait macérer les fruits dans de l'eau, puis on distille ; on obtient ainsi une huile essentielle (environ 4 g. par kg.) qui est riche en acétate d'octyle — on sépare ce dernier par distillation fractionnée on recueille ce qui passe à 200° - 212° — on traite par la potasse alcoolique donnant de l'acétate de potasse et de l'alcool otylique primaire, qu'on purifie par distillation.

On le trouve aussi dans l'essence d'*Heracleum giganteum* L. (ZINCKE [105]).

Nous avons essayé cette préparation à partir de fruits de Berce récoltés par nous-mêmes, nous avons obtenu une petite quantité d'essence que nous avons essayée physiologiquement.

A l'heure actuelle, on prépare surtout l'octanol par hydrogénation (au moyen de sodium et d'alcool absolu) du caprylate d'éthyle provenant de l'huile de Coco, suivant le procédé de BOUVEAULT et BLANC [9].

Propriétés. — L'alcool otylique primaire est un corps huileux incolore, à odeur très spéciale, tenace ; l'odeur est particulièrement désagréable pour des corps impurs.

Sa densité est de 0,830, son point d'ébullition est de 198° - 199° , cette dernière constante physique est particulièrement importante car elle permet de reconnaître si l'on est en présen-

ce d'un corps pur (1), c'est elle également qui permet d'obtenir par distillation fractionnée un corps pur à partir d'échantillons commerciaux. Un produit récemment distillé doit donner une solution neutre avec l'eau distillée, mais il arrive fréquemment qu'il communique à l'eau une réaction légèrement acide. Il donne 45 gouttes au gramme au compte-gouttes officinal.

Il est peu soluble dans l'eau, mais soluble dans l'éther, l'acétone, les huiles et les alcools. La solubilité dans l'eau croît avec la durée de contact et surtout avec la température : ainsi à 0° la solubilité est de l'ordre de 1 pour 100.000, tandis qu'à 20° elle se rapproche de 1 pour 10.000 (étant donnée la minime quantité dissoute, ces mesures de solubilité sont délicates et imprécises).

La solubilité dans l'alcool éthylique croît avec le degré de l'alcool ; ainsi l'alcool éthylique à 33° saturé d'octanol n'en contient qu'environ 2 pour 1000, tandis que l'alcool à 90° dissout l'alcool octylique en toutes proportions.

Les solutions aqueuses d'octanol sont de mauvaise conservation, elles s'acidifient à l'air (en quelques heures) et souvent elles se troublent. Ceci est important à signaler, car pour avoir une action physiologique constante il faudra non seulement employer un corps convenablement purifié, mais encore des solutions fraîchement préparées.

Une des propriétés physiques les plus remarquables des solutions d'octanol est d'avoir une tension superficielle extrêmement basse. C'est d'ailleurs ce caractère qui nous a engagé à essayer expérimentalement l'octanol.

La solution aqueuse saturée à 20° donne 240 à 250 gouttes pour 5 cm³ avec notre stalagmomètre [20] (qui n'est autre qu'une pipette de Duclaux modifiée), soit deux fois et demi plus de gouttes que l'eau distillée. Par la méthode d'arrachement on obtient les chiffres suivants :

43 dynes avec l'appareil de GOIFFON [50].

44 dynes avec le tensiomètre de LECOMTE DU NOÛY [70].

Cette mesure est intéressante à effectuer car l'activité physiologique de l'octanol est fonction de sa tensio-négativité et c'est là un assez bon critère de la pureté du produit employé.

En effet, il faut faire des essais de pureté de l'octanol em-

(1) On peut également faire le phényluréthane correspondant (P. F. = 69°) ou doser la fonction alcool par acétylation pyridinée (DELABY et SABETAY [25 bis]). L'obtention d'un produit rigoureusement pur est d'ailleurs assez délicate.

ployé, car les produits commerciaux sont en général impurs et les impuretés peuvent être ou inactives au point de vue physiologique, ou au contraire très toxiques.

Lors de nos premières expériences, l'emploi de produits commerciaux non purifiés nous a conduit à des résultats inconstants. Il importe donc de vérifier les constantes de l'octanol primaire et de n'employer que des solutions fraîchement préparées. Nous avons d'ailleurs séparé quelques unes des impuretés de l'octanol, leur action physiologique sera étudié en détail après celle de l'alcool octylique.

b) Toxicité.

La toxicité chez le Cobaye et par voie intrapéritonéale a été tout d'abord déterminée. C'est ainsi qu'à la dose de 1/20 de cm^3 . par kg. on constate quelques troubles respiratoires, avec 1/10 de cm^3 . par kg. l'animal présente de l'apnée, puis de la polypnée, et souvent se couche sur le côté ; au bout d'une heure environ, les troubles disparaissent et il y a retour à l'état normal.

Avec 1/4 de cm^3 . les troubles respiratoires s'accroissent ; il y a diminution de la sensibilité, paralysie du train postérieur et, dans certains cas, l'animal succombe.

Avec 1/2 cm^3 . les animaux meurent au bout de quelques heures (6 à 8 heures).

Avec 1 à 2 cm^3 . l'animal devient somnolent et flasque en quelques minutes et succombe en moins d'une heure (1).

Chez le Lapin, la dose mortelle (en 30 minutes et par voie intraveineuse) est d'environ 1 cm^3 . par kg.

Chez le Chien et par voie intraveineuse, il faut injecter très lentement à cause de la consistance huileuse du produit ; avec 1/10 de cm^3 . par kg., la mort survient en quelques minutes sans convulsions, avec arrêt de la respiration, puis du cœur.

Nous avons également déterminé la toxicité de quelques solutions d'octanol employées au cours des essais physiologiques. En effet l'octanol pur, d'une part, est assez peu maniable à

(1) A l'autopsie, on constate que le foie et les poumons sont gorgés de sang. L'examen histologique montre au niveau du foie une distension des veines sus-hépatiques et des capillaires séparant les travées cellulaires, et au niveau du poumon une congestion des vaisseaux interlobulaires et des capillaires inter-alvéolaires, mais sans lésions inflammatoires. (Ces examens sont dues à l'obligeance de notre collègue Mlle GAUTHIER-VILLARS, que nous remercions bien vivement).

cause de sa consistance huileuse, d'autre part, il exerce une action trop brutale.

La solution aqueuse saturée d'octanol est de toxicité pratiquement nulle, ce qui est normal étant donnée sa faible teneur en alcool octylique. C'est d'ailleurs cette solution aqueuse qui a été employée en clinique pour le traitement de l'hypertension par le Professeur CLERC et ses collaborateurs [24, 96].

Il faut remarquer cependant qu'expérimentalement cette solution est peu active.

En solution acétonique à un pour cent, la mort se produit généralement après injection dans la saphène de trois fois un cm^3 par kg. La dose toxique exacte est difficile à établir du fait de la toxicité propre de l'acétone.

Il en est de même en solution huileuse, car on peut toujours se demander si la mort n'est pas due à une embolie graisseuse, bien qu'après de nombreux auteurs, et en particulier LE MOIGNIC et GAUTRELET [73], nous ayons pu constater que l'injection lente de quantité modérée (1 cm^3 . par kg.) d'huile était bien tolérée. La solution d'octanol au dixième dans de l'huile d'olive neutralisée provoque la mort de l'animal à la dose de 1 cm^3 . par kg. ; la toxicité est donc sensiblement la même que pour le produit pur (1/10 de cm^3 par kg.).

Mais la solution qui semble la plus maniable pour l'expérimentation est, à notre avis, une solution à 1 pour 500 dans de l'alcool éthylique à 33° (1). La dose active chez l'animal est de 1 à 2 cm^3 . par kg. (correspondant à 2 ou 4 mg. d'alcool octylique). La dose toxique est de 4 à 6 cm^3 . par kg. La toxicité est d'ailleurs différente suivant la vitesse d'injection (2), la température du liquide injecté et dépend aussi du fractionnement des doses. Ainsi, en injectant 1 cm^3 . par kg. à la fois, la dose mortelle peut n'être atteinte qu'à 7 et même 8 cm^3 . par kg. (correspondant à 16 mg. d'octanol).

c) Action sur la pression artérielle.

Dans la plupart des expériences, il a été employé soit une solution aqueuse saturée d'octanol, soit surtout une solution

(1) Nous avons choisi un alcool à ce titre car il est bien supporté par l'animal et il n'a, tout au moins aux doses employées, pas d'action appréciable sur la circulation, d'autre part il permet de dissoudre une certaine quantité d'octanol.

(2) Ceci est un fait général. Nous renvoyons à ce sujet à l'excellent livre de L. LAUNOY [66].

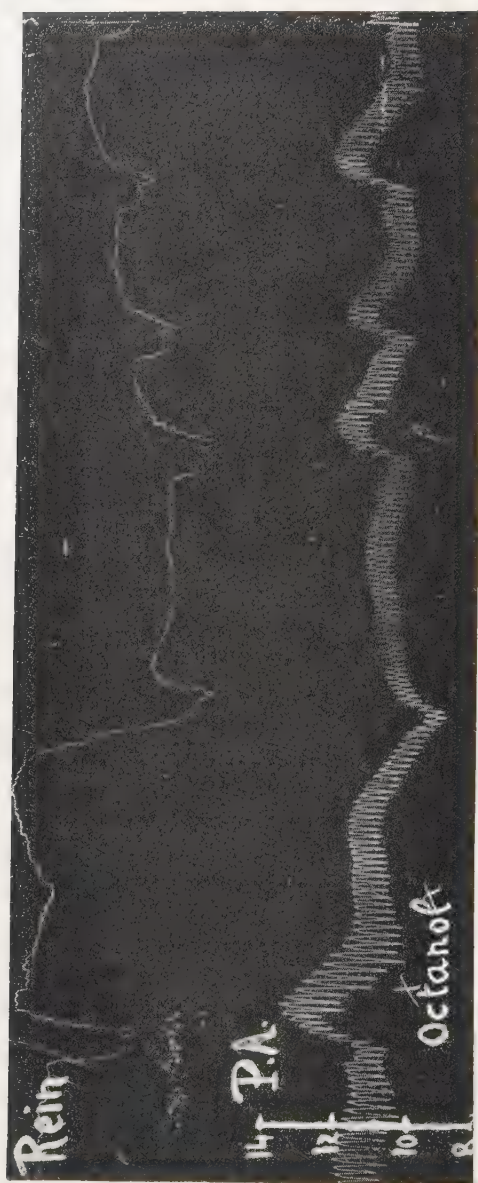


FIGURE 1. — Chien N° 103 chloralosé (0 g.,10 par kg.). Injection dans la saphène de 1 cm.³ par kg. d'une solution hydro-alcoolique d'octanol (à 1 pour 500 dans de l'alcool à 33°). Hypotension peu marquée mais vaso-constriction rénale intense.

saturée dans l'alcool éthylique à 33° (cette dernière solution contenant environ deux pour mille d'alcool octylique primaire). Nous nous étions assurés auparavant que, dans les mêmes conditions, ni l'eau distillée, ni l'alcool à 33° ne modifiait d'une façon sensible la pression artérielle. Celle-ci était prise à la fémorale (de façon à éviter toute perturbation du côté des zones réflexogènes cardio-aortiques) — elle était enregistrée à l'aide du manomètre à mercure suivant le procédé classique (1) — le liquide était injecté assez lentement, 1 cm³ à 1 cm³,5 par seconde, dans la saphène.

Chez le Chien chloralosé (0 g.,10 par kg.) (on sait que cet anesthésique ne modifie sensiblement pas les réactions physiologiques de l'animal [44]) la première injection de 1 cm³. par kg. de solution hydroalcoolique d'octanol à 2 p. 1000 (2) provoque un léger abaissement de la pression artérielle ; ce chiffre est d'ailleurs variable suivant l'animal d'expérience, certains Chiens se montrant plus résistants que d'autres ; dans l'ensemble, il apparaît que les chiens vagotoniques, à grandes oscillations, sont moins sensibles que les sympathicotoniques, et que, dans ce cas, pour avoir une hypotension marquée, il faut injecter une deuxième et même une troisième dose d'octanol.

L'hypotension ne s'établit pas brutalement, elle est au contraire douce et progressive ; la courbe a un aspect caractéristique et on peut généralement distinguer deux phases : la première vagale avec une légère bradycardie et quelquefois augmentation de l'amplitude des oscillations artérielles, puis après un palier (et dans certains cas une très légère remontée) une deuxième phase, pendant laquelle la tension artérielle continue à baisser, et où il y a tachycardie et diminution de l'amplitude cardiaque (Fig. 3).

Cette diminution des oscillations est très nette et très constante, elle a lieu pour de faibles doses d'octanol, et aussi chez les chiens peu sensibles à l'action de l'alcool octylique et ne répondant pas par une hypotension à la première injection.

Signalons également que très souvent au cours de l'hypotension, il se produit de l'apnée. Notons aussi que des injections successives, malgré un retour apparent à l'état normal, semblent exercer une action cumulative.

(1) Pour de nombreuses manipulations nous avons suivi les techniques indiquées d'une façon claire et précise par J. GAUTRELET dans son ouvrage « *Eléments de Technique physiologique* » [45].

(2) Cette solution se trouble quelquefois à la température ordinaire ; pour l'éclaircir il suffit de la porter quelques instants à l'étuve à 37°.

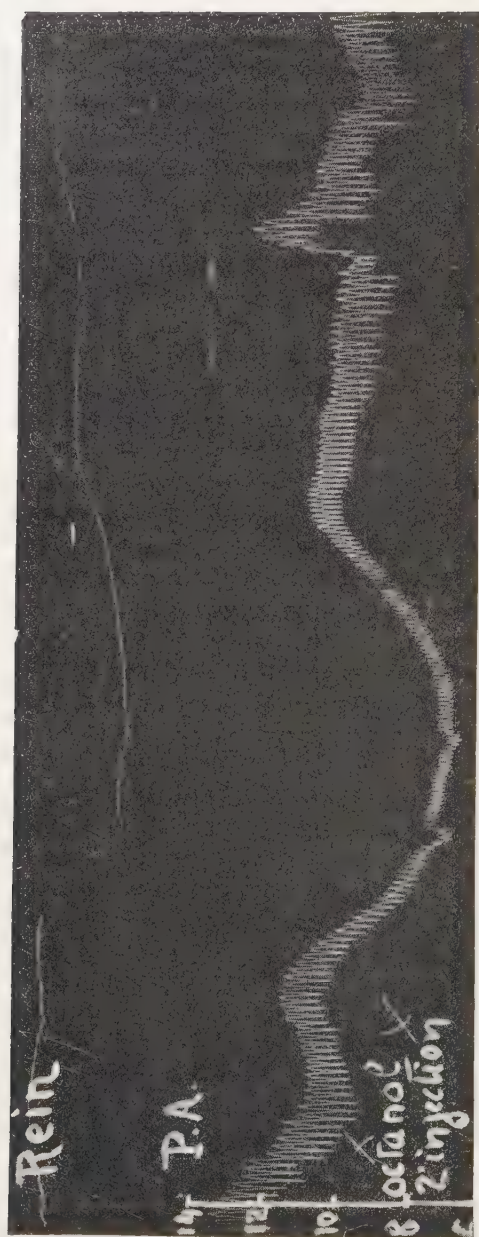


FIGURE 2. — Chien N° 103. Injection dans la saphène de 1 cm³ par kg. de la solution d'octanol à 1 pour 500 (2^e injection). Hypotension plus marquée que lors de la première injection, par contre vaso-constriction rénale moins intense.

D'une manière générale, et sur une moyenne d'une centaine de Chiens, on constate avec la solution hydroalcoolique d'alcool octylique à deux pour mille les phénomènes suivants :

a) à la première injection (fig. 1) : baisse immédiate de 1 à 2 cm. de mercure, persistant environ une minute, sans hypertension compensatrice ultérieure (1).

b) à la deuxième injection (fig. 2) : bien qu'il y ait retour apparent à la normale, l'effet est plus prononcé, la pression artérielle s'abaisse de 4 à 6 centimètres de mercure, dure 2 à 3 minutes quelquefois davantage.

Sur la courbe on ne retrouve pas toujours les deux phases signalées plus haut, la phase vagale peut manquer. Dans certains cas, il y a une apnée corrélative de l'hypotension et la tension reste légèrement inférieure à ce qu'elle était au début de l'expérience.

c) La troisième injection, effectuée dix à vingt minutes après la seconde, donne des effets semblables aux précédents mais plus accentués ; la tension peut tomber à 3 ou 4, les oscillations sont très petites, le retour à la normale s'effectue plus lentement ; d'ailleurs, même après 15 minutes, la pression n'atteint pas le niveau antérieur.

d) A partir de la quatrième injection (fig. 3) peuvent apparaître des phénomènes toxiques et cette quatrième injection peut même être mortelle dans certains cas, avec des animaux sensibles (2) ; il faut reconnaître cependant qu'avec un octanol pur, fraîchement préparé et non émulsionné (la solution hydroalcoolique saturée d'octanol et en présence d'un excès de ce corps (3) s'émulsionne facilement) on obtient simplement l'accentuation des effets obtenus. La tension artérielle tombe à 2 ou 3 cm. de mercure, l'indice oscillographique est très petit ; en même temps, on note de l'apnée ; après une ou deux minutes, apparaît de la bradycardie qui va en s'accroissant, tandis que la pression artérielle tombe à zéro. Cette bradycardie est très importante à noter ; elle est d'un mauvais pronostic : quand on atteint ce stade, ni la respiration artifi-

(1) Ce fait oppose l'alcool octylique à certains autres hypotenseurs qui, comme l'acétylcholine, provoquent une sécrétion d'adrénaline.

(2) Ou en mauvais état physiologique, comme certains Chiens venant de la fourrière.

(3) Pour avoir une solution saturée qui ait toujours la même teneur en octanol, il faut mieux laisser un excès de corps, car si l'on enlève l'excès d'alcool octylique, le titre de la solution baisse rapidement par suite de la volatilité de cet alcool.

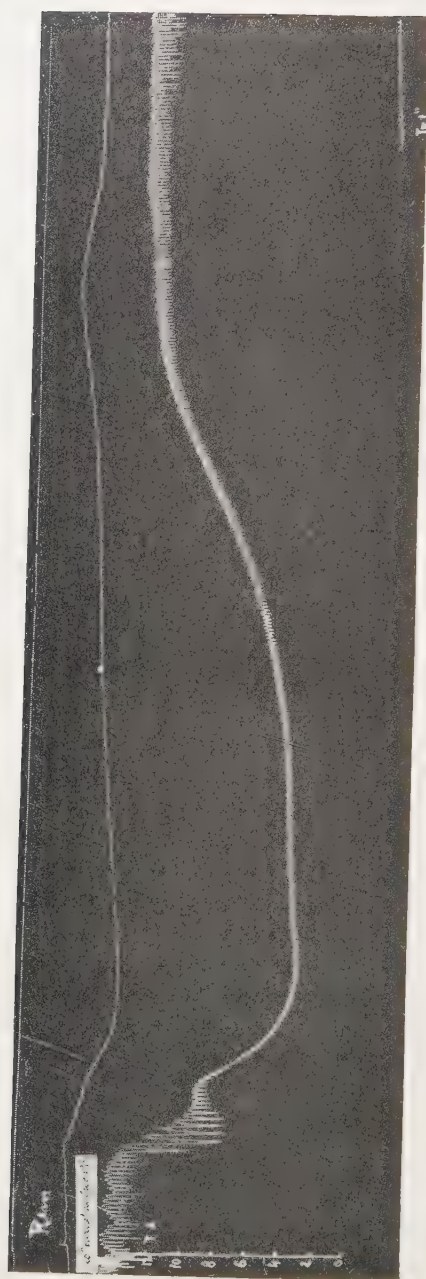


FIGURE 3. — Chien N° 5. Injection dans la saphène de 1 cm³ par kg. de la solution d'octanol (4^e injection) (réduction au demi). La période initiale de bradycardie est ici très nette ; l'hypotension est profonde et durable, par contre la vasoconstriction rénale est peu accentuée.

cielle, ni la lobéline, ni l'adrénaline ne peuvent sauver l'animal.

Tous ces phénomènes n'apparaissent pas toujours à la quatrième injection, on peut souvent aller jusqu'à la sixième et même jusqu'à la huitième avant de les voir apparaître.

Localisation de l'action hypotensive. — L'action hypotensive de l'octanol n'est pas empêchée par la section des deux vago-sympathiques au niveau du cou, ou après injection d'atropine (1 mg. par kg) ; bien au contraire, il semble qu'après double vagotomie, l'animal soit plus sensible à l'action de l'alcool octylique. L'hypotension n'est donc pas d'origine vagale (ce qui était à prévoir puisque l'hypotension a lieu sans bradycardie). L'excitabilité du vague n'est d'ailleurs nullement modifiée même après plusieurs injections d'octanol, la faradisation (1 microcoulomb pendant 10 secondes) provoque encore l'arrêt du cœur ; il n'y a donc pas inexcitabilité du vague comme cela se produit avec certains hypotenseurs (en particulier avec la mescaline [21]).

La section de la moelle bulbaire ne paraît pas modifier l'activité de l'octanol (ce qui montre que l'hypotension ne serait pas due non plus à une paralysie des centres vaso-moteurs bulbaires).

La section des splanchniques ne semble amener aucune modification. Il en est de même de la respiration artificielle, tout au plus peut-on constater, quand on produit une hyperventilation, une diminution de l'activité de l'octanol ainsi que de sa toxicité, ce qui est dû vraisemblablement à une destruction plus rapide de ce corps dans l'organisme.

Il convenait également d'étudier le rôle des zones réflexogènes sino-carotidiennes dont le rôle régulateur de la tension artérielle est bien connu depuis les travaux de HÉRING, HEYMANS et BOUCKAERT, DAUTREBANDE, etc., [60].

Après destruction du sinus carotidien (par section des nerfs d'HÉRING et badigeonnage au phénol de la région sino-carotidienne) l'hypotension provoquée par l'octanol est beaucoup plus accentuée que chez le Chien normal (1). Non seulement l'hypotension est plus marquée, mais elle est beaucoup plus durable et il n'y a pas de phase de tachycardie, ceci chez le Chien qui vient d'être désinué.

Par contre, chez le Chien en hypertension expérimentale per-

(1) Il en est de même chez le Chien en hypertension expérimentale par occlusion des carotides, ou après injection de cocaïne, qui, d'après VERCAUTEREN [101], paralyse le sinus carotidien.



FIGURE 4. — Chien N° 4. Cœur « in situ » après la 3^e injection intraveineuse de la solution hydro-alcoolique d'octanol (réduction au demi).

manente [31] désinué depuis plusieurs mois, l'octanol semble peu actif. Expériences inédites effectuées dans le laboratoire de M. le Professeur DAUTREBANDE et qui seront publiées ultérieurement).

Action sur le cœur. — Nous avons étudié l'action de l'octanol, en solution hydroalcoolique, sur le cœur de Chien « in situ » par la méthode de la suspension et en ayant soin de bien régler la respiration artificielle.

Avec des doses moyennes (1 à 2 cm³ de solution, correspondant à 2 à 4 mg par kg) il n'y a pas d'effet bien net ; c'est surtout la fréquence qui est modifiée, il y a une tendance initiale à la bradycardie, puis tachycardie, d'ailleurs de courte durée (fig. 4).

Les doses toxiques (4 à 6 cm³ par kg) amènent après l'existence des deux phases précédemment signalées, un ralentissement, puis l'arrêt du cœur sans fibrillation mais généralement après dissociation auriculo-ventriculaire complète.

L'électrocardiogramme ne montre pas non plus, pour des doses normales, de modification à part une légère tachycardie sinusale avec réduction de l'espace P. R. (fig. 6 et 7). Avec de fortes doses (4 à 8 cm³ par kg) on ne constate pas non plus de fibrillation mais une phase très brève de dissociation auriculo-ventriculaire (fig. 8) précédant la mort de quelques secondes.

Avec le cœur de Tortue perfusé avec du liquide de Ringer-Locke saturé d'octanol, on observe d'abord un ralentissement du rythme avec une légère augmentation de l'amplitude à laquelle fait suite une diminution des oscillations puis l'arrêt du cœur.

De ces expériences on peut rapprocher les récents travaux de LOEPER, MOUGEOT et AUBERTOT [70] qui, au cours de l'étude de divers agents hypotenseurs, montrèrent que l'alcool octylique n'avait aucune action hypotonique sur la fibre musculaire de la paroi artérielle ou sur la fibre myocardique. D'après ces auteurs, l'octanol ne modifie pas non plus le fonctionnement du cœur isolé d'Escargot.

Il ne semble donc pas qu'on puisse invoquer l'atteinte du myocarde comme cause de l'hypotension provoquée par l'octanol (1) malgré l'action déprimante de l'octanol sur le cœur de Grenouille signalée par ASHER et SCHEINFINKEL [1] et par

(1) D'ailleurs en clinique l'octanol semble plutôt doué de propriétés tonicardiaques [24. 96].

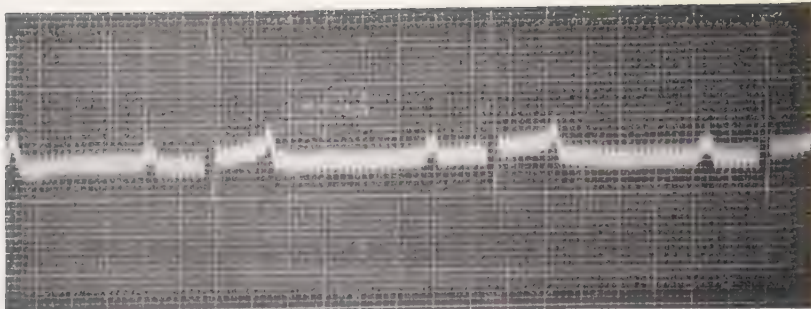


FIGURE 5. — Chien N° 8 bis. Electrocardiogramme normal.

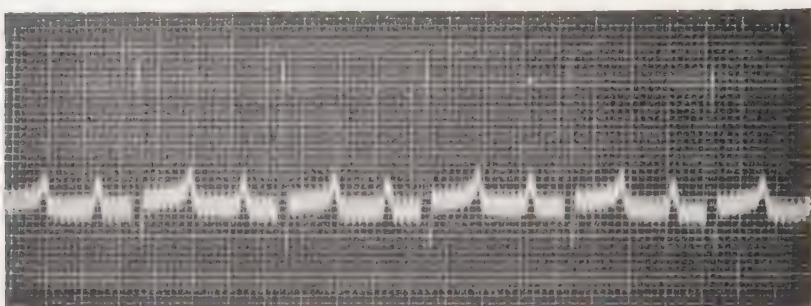


FIGURE 6. — Chien N° 8 bis. Electrocardiogramme 1 minute après la première injection d'octanol.

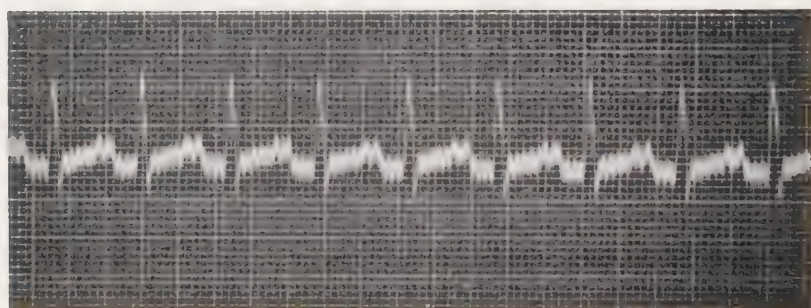


FIGURE 7. — Chien N° 8 bis. Electrocardiogramme 1 minute après la troisième injection d'octanol.

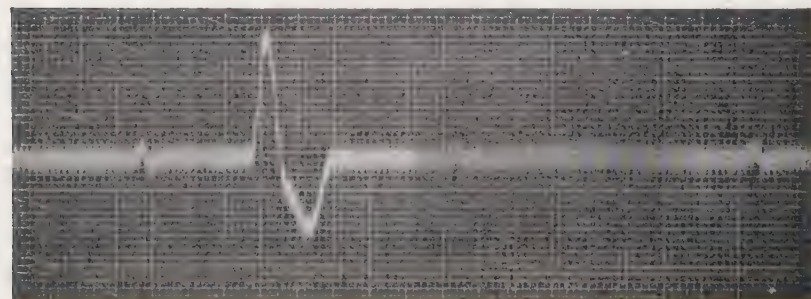


FIGURE 8. — Chien N° 8 bis. Electrocardiogramme après la septième injection d'octanol (quelques minutes avant la mort).

CLARK [18]. En effet l'atteinte cardiaque, tout au moins chez le Chien, n'est jamais primitive elle n'apparaît que tardivement, alors que l'hypotension est immédiate.

Action sur la circulation périphérique. — Les variations du volume du rein ont été envisagées tout d'abord. On aurait pu croire *a priori* que l'octanol primaire, agent hypotenseur, amènerait une vaso-dilatation périphérique généralisée. En réalité, au niveau du rein, c'est l'effet contraire qui s'observe : les tracés oncographiques montrent une diminution du volume du rein lors de l'injection de l'octanol (fig. 1).

Ce phénomène est immédiat ; il a lieu pour de très faibles doses d'octanol (1 cm³., par kg. de la solution aqueuse saturée, contenant environ 1/100.000 d'alcool octylique) sans action sur la pression artérielle. Il est très accentué ; après 1 cm³., par kg. de la solution hydroalcoolique à 1 pour 500, il y a souvent blocage du stylet inscripteur relié à la capsule de MAREY ; il est de plus très prolongé ; dans la plupart des cas, la vaso-constriction dure en effet plus longtemps que l'hypotension.

Cette vaso-constriction n'a plus lieu après énervation du sinus carotidien ainsi qu'après paralysie du sympathique par injection de 0 g.,01 par kg de 883 F ou diéthylaminométhylbenzodioxane [40] (1) ; elle est également moins marquée après énervation du rein. Ces faits sembleraient indiquer que ce phénomène n'est pas, tout au moins en totalité, d'ordre passif et du à une diminution d'apport de sang au cours de l'hypotension, mais d'ordre réflexe d'origine sino-carotidienne, il y aurait là un mécanisme régulateur s'opposant à la baisse de pression.

Quant aux variations du volume de la rate enregistrées à l'aide du splénographe de TOURNADE, elles sont comparables à celles du volume du rein, elles sont cependant un peu moins marquées (fig. 9).

Cherchant à mettre en évidence une action vaso-dilatatrice dans d'autres territoires et pouvant expliquer l'hypotension générale, nous avons réalisé également l'oncographie hépatique (2). Il a été ainsi constaté que l'injection d'octanol provo-

(1) Ce produit nous a été obligeamment fourni par M. BOVET, Assistant de M. le Professeur FOURNEAU, que nous sommes heureux de remercier ici.

(2) Grâce à l'obligeance de M. FAUVERT, Assistant de laboratoire à la Faculté de Médecine, qui a bien voulu nous initier à cette technique et que nous remercions bien vivement.

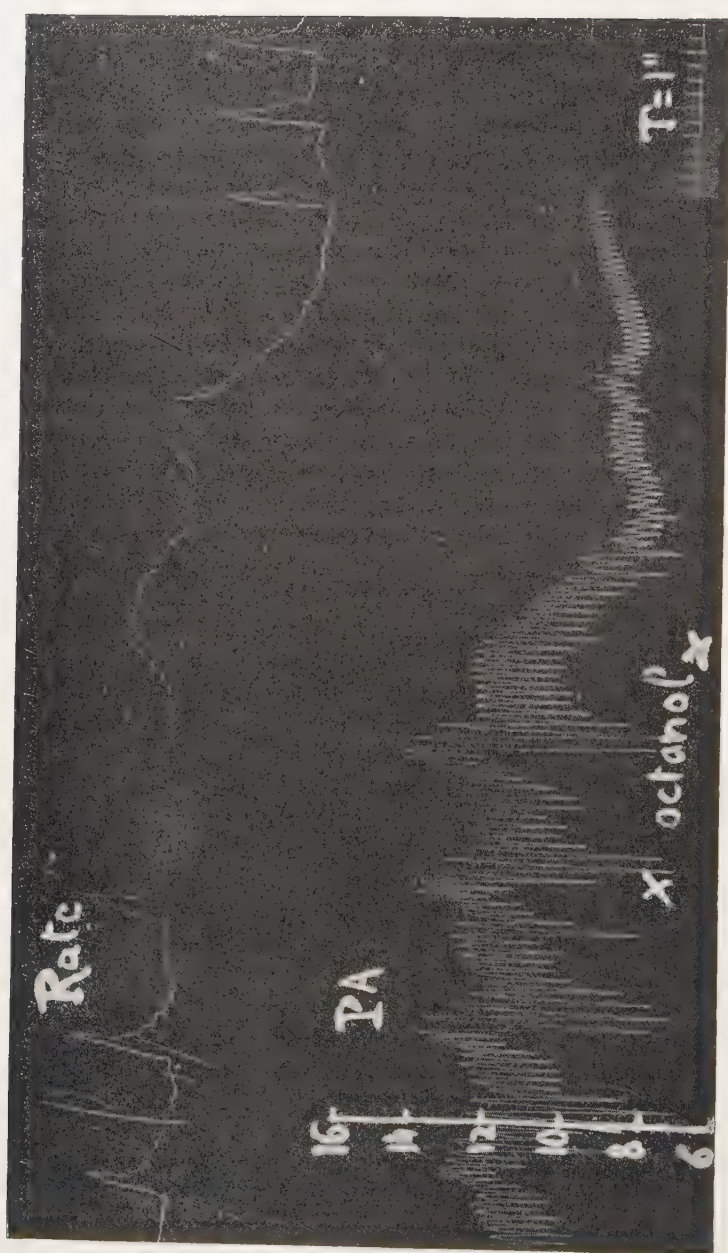


FIGURE 9. — Chien N° 103. — Vaso-constriction de la rate après injection de la solution hydro-alcoolique d'octanol.

quait également au niveau du foie une légère vaso-constriction (bien moins nette toutefois qu'au niveau du rein) suivie d'une phase de vasodilatation.

De même le tracé oncographique du *gros intestin* effectué suivant le procédé indiqué par HALPERN [56] a montré une diminution de volume sous l'influence de l'octanol (2).

L'exploration de la circulation splanchnique (rein, rate, foie, intestin) montre donc l'existence d'une vaso-constriction.

L'expérience des trois manomètres de NOLF [83] a permis de mettre en évidence une baisse de pression périphérique concomitante de la chute de pression carotidienne (fig. 10).

En accord avec cette expérience, notons que la pléthysmographie des membres inférieurs nous a révélé l'existence d'une légère vasodilatation (fig. 11).

Dans le même ordre d'idées, nous signalerons les travaux de CHARLIER [17] qui, tout récemment, dans le laboratoire de M. le Professeur DAUTREBANDE, a pu montrer que lors de la perfusion du train postérieur de Grenouille, ou mieux de Rat, l'addition d'octanol au liquide de Ringer amenait une augmentation du débit, augmentation qu'il attribue à une vasodilatation périphérique.

Enfin il a été remarqué qu'en paralysant le système vasomoteur périphérique par le benzol employé en inhalation intrachéale (suivant la technique de DAUTREBANDE [32]) l'action hypotensive de l'octanol était fortement diminuée, souvent même supprimée. Avec l'éther de pétrole les effets antagonistes ont été beaucoup moins nets.

d) Action diurétique.

A côté des variations du volume du rein constatées après injection intraveineuse d'octanol, l'influence de ce corps sur la diurèse ne devait pas échapper à nos investigations.

Nous avons procédé par fistule urétérale sur des Chiens anesthésiés au chloralose.

Une incision au bistouri est d'abord faite le long de la ligne médiane, on incise les plans musculaires, on écarte le péritoine et on atteint facilement la vessie. Après avoir ponctionné celle-ci si elle est trop volumineuse, on lui fait subir un mouvement

(1) Il faut cependant signaler que quelquefois, après plusieurs injections d'octanol, la vaso-constriction est suivie d'une phase de vaso-dilatation.

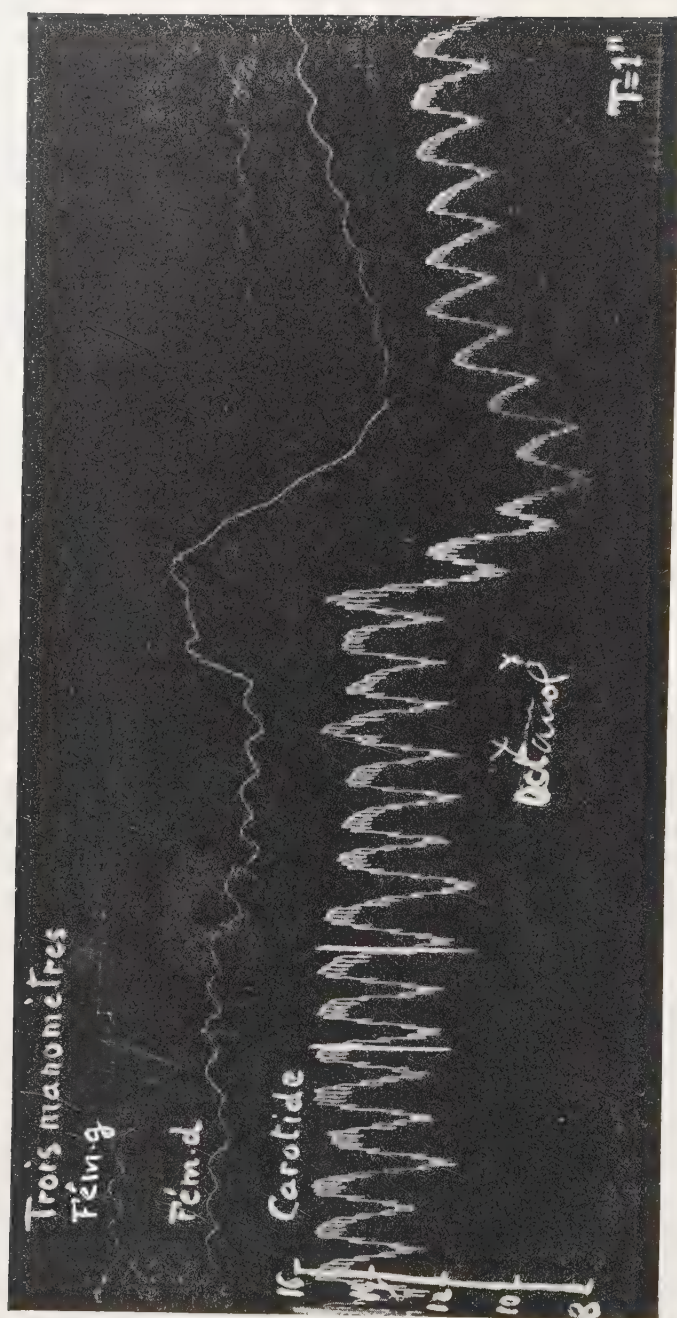


FIGURE 10. — Chien N° 91. Expérience des trois manomètres. L'injection d'octanol dans le bout central de la fémorale droite provoque une chute simultanée de la pression centrale et de la pression périphérique.

de rotation de façon à mettre à nu sa face dorsale et, sur les côtés, dans les replis du péritoine, on trouve facilement les uretères (1), on les dénude après avoir lié la partie inférieure, on les incise et on y introduit une canule en verre ou en métal, ou mieux une longue sonde en gomme, qu'on relie à un petit tuyau de caoutchouc rempli d'eau et terminé par une canule. Par suite du choc opératoire, il faut en général attendre un certain temps (variant de 10 à 20 minutes) pour que la diurèse se rétablisse. On peut alors, soit compter les gouttes qui s'écoulent pendant un temps arbitrairement choisi (5 minutes par exemple) ou les enregistrer au fur et à mesure qu'elles tombent, grâce à un rhéographe réuni à un tambour de MAREY (chaque goutte s'inscrit par un trait vertical sur le cylindre), soit recueillir l'urine dans une burette graduée et noter le volume recueilli en un temps donné.

Le rhéographe est plus sensible et permet de se rendre compte de modifications de courte durée, mais il est moins commode pour les expériences de longue durée (plusieurs heures) ; de plus, surtout pour l'étude de corps tensio-actifs, la grosseur des gouttes peut varier et introduire ainsi une cause d'erreur.

Avant toute injection d'octanol, les Chiens étaient observés assez longtemps pour vérifier la régularité du débit urinaire (les expériences de diurèse doivent être effectuées sur un grand nombre d'animaux car de nombreux Chiens se révèlent inutilisables à ce point de vue) (2).

Sur une vingtaine de Chiens expérimentés dans ces conditions, nous avons pu ainsi constater que presque immédiatement après l'injection, et pendant la période où le rein diminue de volume, le nombre de gouttes diminue de moitié et, dans certains cas, peut même se réduire à zéro ; puis, dès que le volume du rein augmente, l'émission d'urine reprend de plus en plus rapide, dépassant le taux initial et montrant l'action diurétique de l'octanol (3). Voici d'ailleurs quelques exemples (obtenus avec le rhéographe) :

(1) On peut n'employer qu'un uretère et réserver l'autre rein pour l'oncographie.

(2) Comme MALMÉJAC [79] nous avons pu constater que beaucoup de Chiens étaient porteurs de lésions macroscopiques ou microscopiques des reins.

(3) L'effet diurétique ne peut être attribué à la masse de liquide injecté, car un volume équivalent de sérum physiologique ou d'alcool à 33° ne donne aucun résultat semblable.

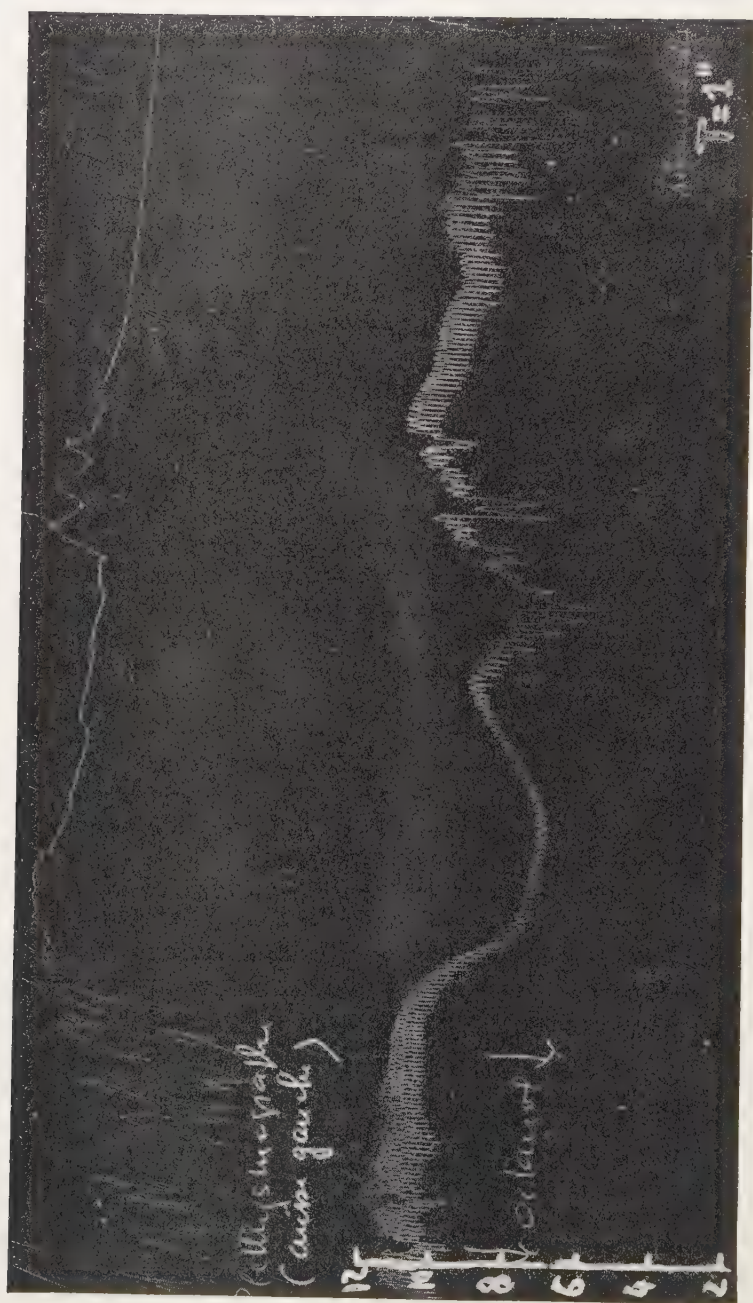


FIGURE 11. — Chien N° 158. L'injection dans la saphène de 1 cm³, par kg, de la solution d'octanol produit une chute de pression artérielle et une légère vasodilatation de la patte postérieure.

Etat normal :		Après injection d'octanol :	
3 gouttes en 2 minutes.		7 gouttes en 2 minutes.	
4 gouttes	—	7 gouttes	—
7 gouttes	—	13 gouttes	—
6 gouttes	—	13 gouttes	—
5 gouttes	—	17 gouttes en 3 minutes.	

Nous avons obtenu des résultats analogues en recueillant l'urine dans des burettes graduées. La quantité d'urine peut passer du simple au double (de 0 cm³,5 en 5 minutes à 1 cm³.) et même davantage (de 0 cm³,3 à 0 cm³,9) ; cependant, dans certains cas, elle est un peu moins marquée (de 0 cm³,4 à 0 cm³,6 de 0 cm³,5 à 0 cm³,7).

Quant à la durée de cette diurèse, elle est assez longue ; en moyenne la polyurie se déclenche 5 minutes après l'injection et peut durer, suivant les cas, de 10 à 30 minutes ; de toute façon, cette polyurie est toujours plus prolongée que l'hypotension et que la vaso-dilatation rénale (quand celle-ci a lieu).

Il n'y a pas de parallélisme absolu entre l'intensité de la diurèse et la dose d'octanol injectée ; il semble cependant que ce soit la solution hydroalcoolique (à 33°) qui, injectée à intervalles rapprochés et à la dose de 1 cm³ par kg., produise la diurèse la plus abondante et la plus prolongée — signalons toutefois que la solution saturée dans l'alcool à 10° donne également de bons résultats ; quant à la solution aqueuse, elle est peu active ; il en est de même de l'octanol pur.

Enfin, remarque intéressante, si l'on injecte l'octanol dans une artère rénale, la diurèse se produit uniquement du côté injecté.

En ce qui concerne la *qualité des urines*, il n'y a pas, tout au moins avec des doses moyennes, d'albuminurie, ni d'hématurie. Il ne semble pas non plus y avoir de dilution ce n'est donc pas une simple diurèse aqueuse, fait à rapprocher de ce que nous avons constaté avec A. CLERC et J. STERNE [27], chez l'homme.

Après de fortes doses (injections répétées de solution hydro-alcoolique d'octanol) on peut constater de l'hématurie.

Quant à l'étude anatomique elle montre, en général, une congestion des glomérules, et des tubes contournés normaux ; il n'y a pas de lésions de l'épithélium rénal.

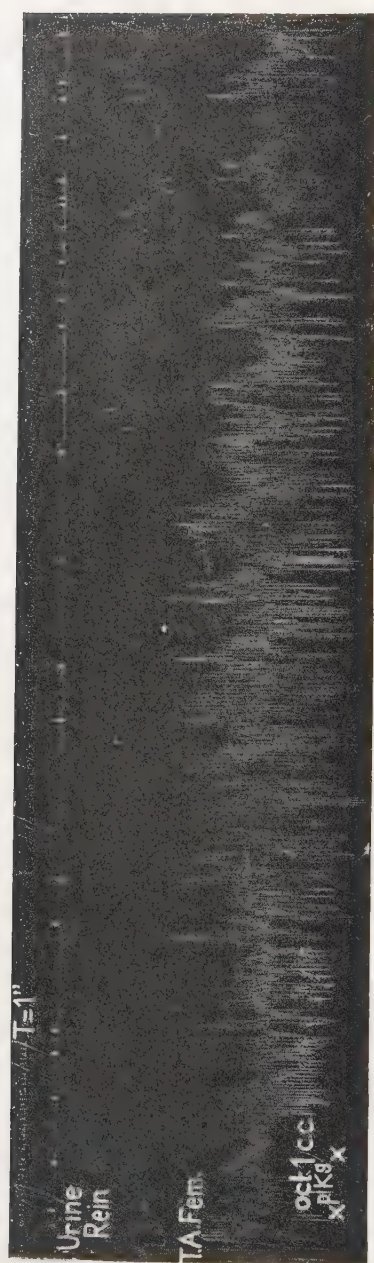


FIGURE 12. — Chien N° 11. Injection intraveineuse de la solution d'octanol. Réaction tensionnelle à peu près nulle, mais vasoconstriction rénale intense. Immédiatement après l'injection oligurie, puis polyurie très nette lorsque le rein est revenu à son volume normal.

Effet diurétique sur le rein isolé. — La méthode employée est sensiblement analogue à celle de LEMESIC [72], appliquée par KAYSER [62] au rein du Chien.

L'animal est anesthésié au chloralose (0 g., 10 par kg) et saigné par ponction carotidienne (ce qui n'est pas indispensable, mais évite les risques de coagulation dans le rein). Le rein est ensuite abordé par voie latérale en faisant une incision un peu en dessous du rebord costal. On saisit le rein avec précaution, on enlève la graisse qui l'entoure ; on dénude, en s'aidant de la sonde cannelée, l'artère et la veine rénales et l'uretère. On introduit une canule dans l'artère rénale et on fait passer dans le rein, à l'aide d'une seringue, du sérum physiologique de façon à chasser le sang et éviter toute coagulation dans les capillaires rénaux. On introduit ensuite une canule dans la veine rénale, une autre dans l'uretère et on libère le rein de ses attaches. L'organe ainsi isolé est mis dans une capsule placée dans un thermostat à 37-38° ; l'artère rénale est réunie à un flacon à deux tubulures, également placé dans le thermostat et contenant du sérum physiologique. Dans ce flacon on crée une pression d'environ 12 cm. de mercure (ce qu'on vérifie en reliant l'appareil à un manomètre à mercure) soit avec une trompe à vide fonctionnant comme trompe soufflante, soit avec un obus à oxygène avec détendeur. On recueille dans des éprouvettes graduées le liquide provenant de la veine rénale et celui de l'uretère (pseudo-urine). Il importe de maintenir la pression constante pendant toute l'expérience (car la moindre variation fait varier la quantité de pseudo-urine sécrétée).

De cette étude sur le rein isolé de Chien, on peut déduire que l'addition d'octanol au sérum augmente non seulement la diurèse, mais aussi, dans une certaine mesure, le débit du perfusé à travers le rein. Avec de fortes doses (injection de solution hydro-alcoolique dans l'artère rénale) il y a au contraire diminution du débit et de la diurèse.

Quant au mécanisme de la diurèse provoquée par l'octanol, nos expériences sont encore trop peu nombreuses pour que nous puissions apporter des conclusions fermes à ce sujet.

Il est difficile évidemment d'invoquer une augmentation de la quantité de sang circulant au niveau du rein. D'autre part, les expériences de perfusion du rein isolé et de la diurèse unilatérale provoquée par injection d'une solution d'octanol dans une artère rénale sont en faveur d'une action rénale de l'octanol.

Cette substance, du fait qu'elle abaisse la tension superficielle du sang, favoriserait-elle la circulation au niveau des capillaires rénaux ou augmenterait-elle la perméabilité rénale ?

Cette hypothèse n'est pas à rejeter, d'autant plus que de nombreux auteurs (TRAUBE [100], BRINKMANN et SZENT-GYÖRGYI [10]) ont depuis longtemps envisagé l'influence de la tension superficielle sur la perméabilité des membranes (1), et que les corps tensio-négatifs sont en général diurétiques ; il en est ainsi du cholalate de soude (CARRIÈRE et GÉRARD [15]), de la peptone (GOVAERTS [53]) et de nombreuses autres substances tensio-négatives (oléate de soude, sels biliaires, alcools terpéniques, ainsi que nous l'avons montré avec A. CLERC et J. STERNE [27] substances dont l'effet diurétique vient d'être étudié en détail au point de vue clinique et au point de vue expérimental dans l'excellente thèse de J. DELAMARE [36].

e) Rapports avec les modificateurs du système nerveux autonome.

a) LES SYMPATHOMIMÉTIQUES :

Après injection d'octanol, l'action de l'adrénaline (1/20 mg par kg.) se trouve non seulement conservée mais légèrement exaltée. Il en est de même si l'on injecte en même temps de l'adrénaline et de l'alcool octylique : en présence d'octanol l'action de l'adrénaline est plus rapide et plus marquée.

L'éphédrine (1 mg. par kg) se comporte de même, mais le phénomène est moins net.

L'octanol semblerait donc doué d'une certaine action sympathomimétique ; à moins que le renforcement de l'action de l'adrénaline ne soit du tout simplement à une absorption plus rapide par suite de l'abaissement de tension superficielle provoqué par l'octanol. On sait en effet que l'abaissement de tension superficielle peut renforcer l'action de certains agents pharmacodynamiques, sans doute en favorisant l'absorption ; ainsi on a pu montrer qu'il favorisait l'action de la strychnine (PORTIER et LOPEZ LOMBA [88]), du curare (BILLARD et DIEULAFÉ [6]), des glycols (TIFFENEAU et TORRES [97 bis]) etc.

b) SYMPATHOLYTIQUES.

Après yohimbine (à la dose de 1 à 2 mg. par kg.) déjà hypotensive par elle-même, l'action de l'octanol est renforcée ; par

(1) On consultera avec fruit à ce sujet le livre très documenté et tout récent de GELLHORN et RÉGNIER [48 bis].

contre, si on fait l'injection d'yohimbine après celle d'octanol, la toxicité de l'alcaloïde semble augmentée et détermine dans la plupart des cas une syncope mortelle.

Avec l'ergotamine (4/10 mg de Gynergène Sandoz par kg) on obtient le renforcement de l'action hypotensive de l'octanol et inversement l'octanol renforce l'action de l'ergotamine.

c) PARASYMPATHOMIMÉTIQUES.

La pilocarpine, (à la dose de 1/10 de mg. par kg.) diminue légèrement l'action hypotensive de l'octanol.

Il en est de même, mais à des degrés divers avec l'acétylcholine, le formol, la vagotonine.

L'acétylcholine modifie très peu l'action de l'octanol ; cependant, si c'est l'octanol qui est administré le premier, l'action de l'acétylcholine est renforcée.

Par contre avec le formol, dont l'action excitante sur le vague a été signalée par GAUTRELET et VECIU [48], il y a un antagonisme assez net. Après injection de 0 g.,01 de formol par kg, l'octanol ne provoque plus qu'une baisse de pression insignifiante.

Le même phénomène a lieu après administration de 1 mg. par kg. de vagotonine, hormone étudiée par SANTENOISE et ses collaborateurs [92].

d) PARASYMPATHOLYTIQUES.

On sait déjà que l'atropine (à la dose de un à deux milligrammes par kilogramme) n'empêche nullement l'action de l'octanol ; bien au contraire, l'hypotension est plus profonde et plus prolongée, et les Chiens rebelles à l'action de la drogue deviennent sensibles. Ceci est en parfait accord avec ce qui a déjà été constaté : les Chiens vagotoniques sont plus réfractaires à l'action de l'octanol que les animaux sympathicotoniques ; de plus la section préalable des vagues renforce l'action hypotensive.

Il y a donc une certaine synergie entre l'octanol et les paralynants du vague. Ce fait est à rapprocher de l'action de cet alcool sur l'intestin isolé du Lapin (placé dans du liquide de Tyrode oxygéné dans un thermostat à 37°, suivant la technique classique de MAGNUS) ; si l'on sature le liquide d'octanol, il y a rapidement diminution de l'amplitude des contractions, puis arrêt ; les mouvements reprennent si l'on ajoute de la pilocarpine.

Signalons aussi dans le même ordre d'idée, que l'octanol pur, déposé sur la pupille du Lapin, provoque de la mydriase.

Chez le Chien, sous l'influence de l'alcool octylique, l'inversion d'action de l'atropine signalée par ASHER et SCHEINFIN-KEL [1] pour le cœur de Grenouille n'a pas été retrouvée.

Enfin, nous avons pu constater que l'hypotension provoquée par l'octanol n'est pas entravée par des paralysants de cellules ganglionnaires tels que la nicotine, la spartéine ou l'apocodéine.

En résumé, cette étude des différents modificateurs du système nerveux autonome montre que l'action hypotensive de l'octanol ne semble provenir ni d'une action dépressive sur les ganglions, ni d'une action sympatholytique ou parasymphatomimétique, l'alcool étudié étant plutôt doué de propriétés sympathomimétiques et parasymphatholytiques : son activité vis-à-vis du système nerveux autonome est donc accessoire et ne saurait expliquer son action hypotensive.

Rapports avec divers agents pharmacodynamiques. — Il convient, en premier lieu, de s'occuper des substances pouvant provoquer des chocs (histamine, peptone, électrargol). En effet, certains auteurs comme KOPACZEWSKI [63] ont signalé que les substances tensionégatives, rendant les solutions colloïdales plus stables, seraient susceptibles de protéger l'organisme contre les chocs ; d'autre part il y a certains points communs entre l'hypotension provoquée par l'alcool octylique et celle produite par les chocs : l'hypotension s'accompagne d'une baisse de tension superficielle du sang (ZUNZ [97]) il y a vaso-constriction non seulement au niveau du rein, mais aussi, comme a permis de le montrer l'artériographie, (PASTEUR VAL-LERY-RADOT [86]) dans de nombreux territoires ; l'hypotension a encore lieu après section de la moelle et, tout au moins pour le choc peptonique, s'accompagne de vasodilatation périphérique (HERMANN [59]).

Dans le cas du choc histaminique, il y a non seulement dilatation des capillaires mais augmentation de leur perméabilité d'où œdème pouvant réaliser une sorte d'aspiration périphérique du sang (DALE [28, 29, 30]), or après de fortes doses d'octanol nous avons quelquefois constaté de l'apoplexie pulmonaire (1).

Il était donc intéressant de voir si l'octanol empêcherait les chocs ou au contraire les renforcerait : c'est cette seconde hypothèse qui a été confirmée par les faits.

(1) L'examen histologique montrait une dilatation des capillaires.

Si on injecte de l'histamine (0 g.,002 par kg) à un chien ayant déjà reçu de l'octanol, on observe une hypotension très prononcée souvent suivie de la mort de l'animal, alors que cette même dose d'histamine n'est pas mortelle par elle-même pour un Chien normal. Le Chien a donc été sensibilisé à l'action de l'histamine ; s'agit-il d'une absorption meilleure à cause de l'abaissement de la tension superficielle ou d'une véritable synergie par suite d'un mécanisme d'action analogue ? Nos expériences sont encore trop peu nombreuses pour que nous puissions conclure à ce sujet.

Nous avons pu constater que le phénomène inverse a également lieu ; après l'histamine, l'action de l'octanol est nettement renforcée.

L'étude du choc peptonique a permis de mettre en évidence des phénomènes analogues ; ainsi, après octanol, l'injection intraveineuse de 0,10 à 0,20 de peptone de fibrine par kg. a provoqué la mort des Chiens, qui, à l'état normal, supportent 0 g.,20 à 0 g.,30 de peptone par kilogram. Nous continuons d'ailleurs nos expériences à ce sujet.

Enfin il restait à rechercher s'il existait des antagonistes de l'alcool octylique.

Pour lutter contre l'hypotension, l'adrénaline a quelquefois donné de bons résultats, mais en général la lobéline s'est montrée supérieure vraisemblablement à cause de sa double action excitante du centre respiratoire et hypertensive ; cependant l'amélioration obtenue est souvent transitoire, et la mort du Chien n'est pas retardée.

Contre l'apnée il a été essayé, d'ailleurs sans grand succès, la caféine, la coramine, et l'alcool allylique (en effet, au cours de notre étude des alcools, nous avons constaté que ce corps provoque de l'hyperpnée) mais en réalité il vaudrait mieux employer la respiration artificielle.

f) Action sur le sang.

En ce qui concerne les variations constatées dans le milieu humoral, il faut tout d'abord signaler l'*action sur la tension superficielle* du sang, c'est d'ailleurs cette propriété qui nous a conduit à essayer l'alcool octylique.

L'alcool octylique abaisse la tension superficielle du sang aussi bien *in vivo* qu'*in vitro* ; l'abaissement de la tension superficielle du sang mesurée soit à l'aide de notre stalagmomètre [20], soit par le tensiomètre de GOIFFON [50] est parallèle

à l'abaissement de la tension artérielle avec coïncidence des deux minima.

Le Chien convient d'ailleurs particulièrement bien pour étudier les variations de facteurs physico-chimiques (il n'en est pas de même du sang de Lapin dont les constantes physico-chimiques sont variables d'un animal à l'autre). La tension superficielle de son sang est remarquablement fixe ; ainsi sur plus de cent Chiens étudiés à ce point de vue, tous avaient une tension superficielle identique, très voisine de celle de l'eau (avec notre stalagmomètre on obtenait 100 à 102 gouttes pour 5 cm³) la mesure étant faite soit sur le sang total, soit sur le plasma.

L'injection de 1 cm³. de solution aqueuse saturée d'alcool octylique ne donne aucune modification de la tension superficielle (on a vu que cette solution est également sans action nette sur la pression artérielle). De même que pour la pression artérielle, il faut atteindre 1 cm³. par kilog de la solution hydro-alcoolique à 1 pour 500 pour observer un effet déprimant quelques secondes après l'injection ; au moment où il y a baisse de la pression artérielle, il y a également baisse de la tension superficielle du sang (pour 5 cm³. on obtient 105 à 110 gouttes suivant les cas, au lieu de 100 à 102 gouttes à l'état normal). Fait intéressant, cette modification est tout à fait transitoire : comme pour la pression artérielle, il y a retour « apparent » à la normale au bout de quelques minutes.

Mais, si on injecte de nouveau une même dose d'octanol, la chute de tension superficielle est plus marquée et plus prolongée (remarquons qu'il en est de même pour la pression artérielle) le nombre de gouttes, toujours pour 5 cm³, passe de 100 à 110 et même 115.

A la troisième injection, il y a encore accentuation des effets produits : la tension superficielle tombe à 130 et même 140 gouttes ; celle-ci reste basse et ne remonte que très lentement ; souvent même elle ne revient pas tout à fait à son taux initial.

Dès ce stade atteint, toute nouvelle injection amènera une chute brusque et persistante de la tension superficielle ; il y aura également effondrement de la pression artérielle et mort de l'animal.

On a donc l'impression qu'à un moment donné l'organisme est saturé et ne peut plus lutter contre la baisse de tension superficielle, tandis que, lors des premières injections, il y avait *in vivo* un mécanisme régulateur de la tension superficielle.

Dans le but d'apporter quelques éclaircissements à ce sujet, quelques essais *in vitro* s'imposaient. On a ainsi pu constater que le même phénomène pouvait être observé *in vitro* en mélangeant de l'alcool octylique en proportion convenable au sang. C'est ce que LECOMTE DU NOÛY [67, 68] a appelé l'action antagoniste du sérum vis-à-vis des substances tensio-actives, phénomène étudié également par GOIFFON [5].

Il faut signaler cependant que la régulation se fait moins rapidement *in vivo* qu'*in vitro*.

Quelle est la nature de ce mécanisme régulateur ? D'après les expériences effectuées « *in vitro* » il semble qu'il soit du à certaines substances existant normalement dans le sang (1), mais quelles sont les substances constituant le pouvoir tampon du sang ? On pourrait penser aux albumines ; cependant, le sang désalbuminé a un effet antagoniste au moins aussi marqué que le sang total. D'autres recherches seraient à effectuer à ce sujet. Quoi qu'il en soit, l'existence d'un mécanisme régulateur de la tension superficielle du sang aussi bien *in vivo* qu'*in vitro* n'est pas niable ; ceci explique les effets cumulatifs des injections d'octanol, malgré un retour apparent à la normale.

Parmi les autres variations physico-chimiques provoquées par l'octanol nous voudrions aussi insister sur les modifications subies par le *temps de coagulation*.

En effet, dès les premières expériences effectuées avec des agents tensio-négatifs nous avons été frappé de la fréquence avec laquelle se formaient des caillots dans la canule reliée au manomètre. Nous avons donc mesuré le temps de coagulation. Celui-ci a été déterminé en recueillant, sous un peu d'huile de paraffine, le sang du Chien dans deux tubes identiques, bien propres et préalablement portés au rouge puis refroidis. On note le temps qui s'écoule jusqu'au moment de la prise en masse, vérifié par le retournement du tube, on prend ensuite la moyenne de deux chiffres obtenus à la même température.

A l'état normal, le temps de coagulation variait, suivant l'animal considéré, entre 10 et 16 minutes.

Après injection de un ou deux cm³. de solution hydroalcoolique d'octanol par kg, le temps de coagulation s'abaisse à quatre, trois et même une minute. Voici, à titre d'exemple, le protocole de deux expériences :

(1) L'action de l'octanol sur le sang et donc *directe* et ne se produit pas par l'intermédiaire d'un organe, comme c'est le cas pour la peptone qui rend le sang incoagulable *in vivo* mais non *in vitro*. Nous verrons qu'il en est de même pour le pouvoir coagulant de l'octanol.

Chien 36, à l'état normal, temps de coagulation : 22 minutes.
Après 2 cm³ par kg. de solution d'octanol : temps de coagulation 3 minutes.

Chien 40, à l'état normal : 13 minutes ; après 1 cm³ de solution octylique : 2 minutes ; après 2 cm³ de solution octylique : 1 minute.

Il faut d'ailleurs remarquer que le solvant de l'octanol (alcool à 33°) diminue par lui-même le temps de coagulation, mais d'une façon beaucoup moindre que la solution d'octanol.

L'augmentation de coagulabilité du sang peut persister assez longtemps et durer une demi-heure et même une heure.

L'action coagulante de l'alcool octylique est donc un phénomène très net, très constant (1) (au moins aussi constant que l'abaissement de la tension superficielle). Cet effet se retrouve *in vitro*, un peu moins marqué il est vrai ; le temps de coagulation du sang octanolé est en moyenne de 5 minutes (alors qu'il est d'environ 15 minutes pour le sang normal). On peut remarquer par ailleurs qu'il n'y a pas altération du caillot.

Des phénomènes analogues se retrouvent chez l'homme, mais en employant une solution saturée d'octanol à 1 pour 1000 dans de l'alcool à 10°. Nous poursuivons d'ailleurs des recherches à ce sujet avec M. le Professeur CLERC et nos amis STERNE et DELAMARE [23 bis].

Effet sur la vitesse de sédimentation globulaire. — La technique employée a été celle de WESTERGREEN [102] étudiée en France par FORESTIER [39] : le sang citraté en proportion convenable est aspiré dans un tube jusqu'à une hauteur donnée (20 cm.), on laisse déposer les globules et on lit la hauteur de plasma au bout de 1 heure, 2 heures, et 24 heures.

Nous avons pu ainsi constater que l'alcool octylique amène « *in vitro* » un ralentissement considérable de la vitesse de sédimentation (2) ; l'effet est analogue « *in vivo* ».

Hémolyse. — De nombreux auteurs (en particulier BODENSKY [7]) ayant signalé l'action hémolytique de certains composés tensio-négatifs (venins, saponines, sels biliaires, acides organiques) nous avons fait quelques expériences à ce sujet : l'octanol convenablement purifié n'est nullement hémolytique.

(1) Chez le Chien dont le sang a été rendu incoagulable par injection de moranyl (HALPERN [55]) ou de peptone, l'octanol agit également et rend le sang de nouveau coagulable.

(2) La vitesse de sédimentation peut être diminuée de 10 à 15 fois.

Après injection de doses moyennes d'octanol le sang n'est pas hémolysé ; de même si on ajoute, *in vitro*, à du sang soit de l'octanol pur, soit une solution hydro-alcoolique il n'y a pas non plus d'hémolyse.

Ceci est en parfait accord avec les travaux de LUMIÈRE et RETIF [76], LUMIÈRE et Mme GRANGE [75] qui ont établi qu'il n'y avait aucune proportionnalité entre l'action hémolytique et l'abaissement de la tension superficielle.

Par contre, l'octanol un peu vieux ou insuffisamment purifié est légèrement hémolytique (ce qui est du, sans doute, à la présence de traces d'acide caprylique).

De ces faits on peut tirer les conclusions suivantes :

1° l'emploi de l'octanol de préférence à celui d'autres composés tensio-négatifs qui sont eux hémolytiques.

2° La nécessité d'utiliser un octanol rigoureusement purifié.

Viscosité sanguine. — L'alcool octylique ne nous a pas paru diminuer la viscosité du sang (1) bien au contraire puisque, dans la plupart des cas, nous avons constaté chez le Chien une augmentation de cette viscosité après injection d'octanol. Celle-ci a été mesurée avec l'appareil de Hesse-Hellige, ou mieux avec le viscosimètre de BAUME suivant la technique de BERNOU [5].

D'ailleurs l'action hypotensive de l'octanol n'est nullement modifiée si l'on augmente la viscosité du sang par injection de gomme ou de gélatine, ce qui d'ailleurs ne provoque qu'une faible hypertension (BUSQUET et VISCHNIAC [12], BOUCKAERT et CZARNECKI [8]) et, comme nous l'avons vérifié, augmente peu la viscosité du sang.

L'octanol se comporte donc autrement que certains hypotenseurs qui, comme l'yohimbine, n'agissent plus après injection de gomme (BUSQUET et VISCHNIAC [14]).

Éléments figurés. — Etant données la vaso-constriction de la rate et l'augmentation de la viscosité sanguine provoquées par l'octanol, il était intéressant de faire une numération globulaire. On a pu ainsi constater qu'après injection d'alcool octylique le nombre des hématies augmentait fortement (celui-ci passe de 5 millions à 6 millions et même à 8 millions). Cette augmentation peut être due à la contraction de la rate, mais il

(1) On sait que dans l'hypertension artérielle on a voulu faire jouer un rôle important à l'augmentation de la viscosité sanguine, phénomène qui, comme nous l'avons montré avec A. CLERC, P. N. DESCHAMPS et J. STERNE [19], est d'ailleurs inconstant.

est peu vraisemblable que ceci rende compte uniquement de l'importance du phénomène (1), elle peut être due aussi à une augmentation de la perméabilité des capillaires, amenant une concentration du sang. Quant au nombre des plaquettes sanguines, déterminé suivant la technique de BENHAMOU [4] il subit aussi une augmentation importante, même après splénectomie ; ceci est en accord avec l'action coagulante de l'octanol.

Par contre il faut signaler que le nombre de leucocytes diminue (passant par exemple de 14.800 à 10.400, de 10.800 à 10.200, etc.

Ferments du sang. — De nombreux auteurs se sont occupés des modifications de l'activité fermentaire sous l'influence des variations de tension superficielle, sans d'ailleurs être d'accord sur le sens de cette variation ; les uns, comme CHAPMANN [16], trouvent une diminution, d'autres comme ZELLER [104] trouvent une augmentation de l'activité sous l'influence d'une diminution de tension superficielle ; l'étude, à ce point de vue, de l'amylase, de la tryptase et de la lipase devait donc être envisagée. Dans aucun cas, aussi bien « *in vivo* » que « *in vitro* », nous n'avons constaté de variations sensibles de l'activité de ces diastases sous l'influence de l'octanol (d'ailleurs lors d'un travail sur les ferments végétaux (sucrase, émulsine, etc.) il ne nous a pas été possible non plus de mettre en évidence une modification de l'activité de ces ferments sous l'influence d'une baisse de tension superficielle) [85].

Glycémie. — L'octanol ayant montré une certaine action renforcitrice vis-à-vis de l'adrénaline, il était intéressant de voir si cet alcool modifiait la glycémie (1), mais là non plus nous n'avons pu mettre en évidence de variation sous l'influence de l'alcool octylique. Signalons cependant qu'après de fortes doses d'octanol (3 à 4 cm³ par kg de la solution à 1 pour 500) on constate une légère hyperglycémie (1 g.,20 à 1 g.,40).

En résumé cette étude de l'alcool octylique primaire a permis de constater les effets suivants :

— Une action hypotensive immédiate, progressive, sans hypertension compensatrice, s'exagérant à chaque injection. Cette

(1) Cette hypothèse se trouve vérifiée par le fait que, même après splénectomie, il y a encore une augmentation notable du nombre des hématies sous l'influence de l'octanol.

(2) Celle-ci a été mesurée suivant la technique de BAUDOIN et LEWIN.

hypotension n'est pas supprimée, mais au contraire renforcée, par section des vagues ou désinuation ; elle s'accompagne d'une vaso-constriction rénale et sphénique et d'une vaso-dilatation périphérique. Il y a en même temps bradypnée et même apnée.

— Une action diurétique se produisant généralement après une phase d'oligurie correspondant à la vaso-constriction rénale.

— Une action déprimante sur la tension superficielle du sang s'accompagnant d'une réduction du temps de coagulation et d'un ralentissement de la vitesse de sédimentation globulaire ; mais il n'y a pas d'hémolyse.

— Une action parasymphicolytique accessoire.

Quant *au mécanisme d'action* il semble assez spécial ; la légère vaso-dilatation constatée dans certains territoires ne permet pas, croyons-nous, d'expliquer à elle seule l'hypotension (1) ; il en est de même de l'exploration du système nerveux autonome. Il ne faut pas négliger, en effet, l'abaissement de la tension superficielle du sang, cette modification pouvant amener une amélioration de la circulation (par diminution de la résistance à la progression du sang) et une augmentation de la perméabilité au niveau des capillaires. Nous reviendrons d'ailleurs sur cette hypothèse lors de nos conclusions générales à propos de l'étude d'autres composés tensio-négatifs : les composés octyliques (dont certains constituent des impuretés de l'octanol) les essences et certains de leurs constituants, en particuliers les alcools terpéniques.

(1) D'autant plus qu'il y a vaso-constriction dans d'autres domaines (rein, rate, etc.).

CHAPITRE III.

Les composés octyliques.

L'étude des composés octyliques présente un double intérêt. En effet la plupart d'entre eux sont des impuretés de l'octanol dont il fallait évidemment déterminer l'action physiologique. D'autre part, il est intéressant de voir si en modifiant la fonction alcool mais en conservant le radical octyle on renforce ou on diminue l'activité physiologique.

Nous étudierons successivement :

- a) l'alcool octylique secondaire,
- b) l'aldéhyde octylique,
- c) l'acide caprylique et le caprylate d'éthyle.
- d) l'acétate, le succinate, le phthalate d'octyle.

a) *Alcool octylique secondaire.* — Il est souvent mélangé à l'octanol primaire dans les produits commerciaux. C'est un liquide huileux, incolore, d'odeur forte et persistante, désagréable, bouillant à 178-180°, peu soluble dans l'eau (de l'ordre de 1 pour 100.000 comme l'octanol primaire) soluble dans l'alcool, l'éther et les huiles. Il provient de la distillation sèche de l'huile de Ricin en présence d'un excès de potasse ; c'est pourquoi il est plus répandu et moins cher que l'octanol primaire.

C'est un corps également tensio-négatif ; la solution aqueuse saturée donne 230 gouttes pour 5 cm³. à notre stalagmomètre ; la solution saturée dans de l'alcool à 33°, renfermant environ deux pour mille d'alcool secondaire, donne 250 gouttes par stalagmométrie et 32 dynes par la méthode d'arrachement.

Sa toxicité chez le Cobaye est légèrement inférieure à celle de l'alcool primaire : à la dose de 1 cm³. par kilog. la mort survient en deux heures.

Son pouvoir hypotenseur chez le Chien est moindre que celui de l'octanol primaire.

La courbe d'hypotension, à l'intensité et la durée près, a le même aspect que celle de l'alcool primaire : baisse immédiate et progressive, généralement en deux temps : d'abord un premier abaissement qui semble lié à un accroissement de l'activité fonctionnelle du parasymphatique, puis une nouvelle chute avec tachycardie et réduction des oscillations.

Au point de vue de la respiration, il y a d'abord une légère polypnée puis une longue phase d'apnée. Les effets s'accroissent à chaque nouvelle injection, mais il faut signaler que la mort survient plus rapidement qu'avec l'octanol primaire ; ainsi, dans certains cas, l'animal meurt dès la deuxième ou troisième injection.

Signalons également comme autre inconvénient, l'action hémolytique de l'alcool octylique secondaire. Ce dernier composé, moins actif et plus toxique, ne peut donc pas remplacer l'octanol primaire et on doit l'éliminer des produits commerciaux.

Aldéhyde octylique. — $C^7H^{15}-CHO$ — corps huileux à odeur forte, de densité égale à 0,81, bouillant à 178° , peu soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et l'éther, peut être obtenu par distillation du savon de l'huile de Ricin ou par oxydation de l'alcool octylique normal (c'est pourquoi on en trouve quelquefois à l'état de traces dans ce dernier produit). Il est moins tensio-négatif que l'octanol (sa solution aqueuse saturée ne donne que 140 gouttes pour 5 cm^3) ; il est peu actif sur la pression artérielle.

Injecté dans les veines du Chien (à la dose de un mg. par kg et en solution dans l'alcool à 33°) il ne provoque qu'une hypotension faible et transitoire avec apparition de troubles respiratoires (respiration périodique) — à la deuxième injection l'animal meurt après une longue période d'apnée. Ce corps est donc toxique et peu hypotenseur, c'est lui qui semble responsable de certains troubles d'ordre respiratoire observés après injection d'octanol primaire insuffisamment purifié ou oxydé.

Nous dirons également quelques mots de l'*aldéhyde heptylique* ou *œnanthol*, ou encore essence de cognac artificielle, car on peut le rencontrer dans certains alcools octyliques commerciaux ; c'est un corps qui provient également de la distillation sèche de l'huile de Ricin. L'*œnanthol* bout à $155-156^\circ$, sa

densité est 0,82 ; c'est un liquide incolore, à odeur pénétrante non désagréable, de saveur d'abord sucrée puis âcre, il est peu soluble dans l'eau, mais il communique à ce liquide son odeur particulière et il abaisse sa tension superficielle (150 gouttes pour 5 cm³) ; il est miscible à l'alcool et à l'éther.

Il est peu toxique pour le Chien, tout au moins immédiatement ; nous avons pu injecter, en plusieurs fois, 7 à 8 cm³ de la solution saturée dans l'alcool faible (à environ deux pour mille) sans grand dommage pour l'animal. Les premières injections ne donnent qu'une réduction des oscillations ; à la 5^e ou 6^e injection apparaît une légère hypotension, souvent suivie d'une hypertension compensatrice. Quant à la tension superficielle du sang *in vivo*, elle n'est que peu influencée par l'œnanthol. Cette substance n'a donc pas un grand intérêt au point de vue de son action sur le système circulatoire.

c) *Acide caprylique*. — C'est l'acide correspondant à l'octanol et qui provient de l'oxydation de l'aldéhyde octylique. On l'obtient généralement par saponification de l'huile de Coco et il constitue la matière première pour la fabrication de l'octanol synthétique. C'est un liquide d'odeur spéciale, bouillant à 236° ; il est peu soluble dans l'eau, mais il en abaisse fortement la tension superficielle (200 gouttes pour 5 cm³ par stalagmométrie) ; cependant ce corps est faiblement hypotenseur. Comme tous les acides gras, il est très hémolytique [7], ce qui le rend toxique.

Le caprylate d'éthyle est également peu hypotenseur et présente les mêmes inconvénients.

d) *L'acétate d'octyle* se rencontre dans certains octanols, c'est en effet la matière première de l'alcool octylique primaire retiré de l'essence de Berce.

C'est un liquide plus léger que l'eau, à odeur de fruits, bouillant à 193°, et dont les solubilités sont analogues à celles de l'octanol. La solution aqueuse saturée donne 150 gouttes pour 5 cm³ à notre stalagmomètre. Ce corps est relativement plus hypotenseur que les composés précédemment étudiés, mais son activité est encore bien inférieure à celle de l'alcool octylique primaire ou même secondaire.

Nous avons également essayé deux autres esters qui avaient l'avantage d'être cristallisés et solubles dans l'eau : *le succinate d'octyle et de sodium*, *le phtalate d'octyle et de sodium*, mais ces corps sont peu tensio-négatifs, peu hypotenseurs et de plus hémolytiques ; ils ne sont donc pas utilisables.

En résumé les composés octyliques, corps plus ou moins tensio-négatifs, sont tous moins actifs que l'octanol primaire (1), certains sont très toxiques et la plupart sont hémolytiques ; ils ne présentent donc que des inconvénients par rapport à l'octanol.

Conclusions.

L'étude expérimentale (en particulier au point de vue de l'action sur la circulation) de la série des alcools aliphatiques saturés, a montré que ces composés étaient doués de propriétés hypotensives. L'activité croît avec le nombre d'atomes de carbone et elle est sensiblement parallèle au pouvoir tensio-négatif de ces alcools.

Les premiers termes de la série (alcools méthylique, éthylique, propylique) étant peu actifs, nous nous sommes limité à l'étude des alcools butylique, amylique, hexylique, heptylique et octylique). Nous nous sommes arrêté à l'alcool en C⁸, car c'est le dernier qui soit encore légèrement soluble dans l'eau.

L'alcool octylique primaire s'étant montré le plus actif et le moins toxique des composés envisagés, son action sur la circulation a été approfondie. Après avoir décrit les propriétés physiques de cet alcool et après avoir insisté sur la nécessité d'utiliser un produit convenablement purifié, nous avons montré que l'octanol provoquait, à faible dose (2 à 4 mg par kg) chez le Chien et par voie intraveineuse, une hypotension marquée, s'accompagnant d'une vaso-constriction dans le domaine splanchnique (rein, rate, foie, intestin) et d'une vaso-dilatation périphérique (au niveau des membres). Il n'y a pas de troubles cardiaques ; par contre, il se produit généralement de la bradypnée aboutissant à l'asphyxie pour des doses toxiques. Au point de vue humoral, on constate un abaissement marqué de la tension superficielle du sang et une augmentation de la coagulabilité, de la viscosité et du nombre des hématies. De plus, l'octanol est doué d'un certain pouvoir diurétique et de propriétés sédatives du système nerveux central.

Quant au mécanisme de l'hypotension, il faut noter que celle-ci, loin d'être supprimée, est plutôt renforcée par désinuation. On ne saurait invoquer non plus ni une intervention du sys-

(1) C'est ce qui explique que certains octanols commerciaux sont peu hypotenseurs.

tème nerveux autonome, ni une action centrale, ni une atteinte du myocarde. La légère vasodilatation constatée dans certains territoires nous paraît insuffisante pour expliquer à elle seule l'hypotension ; nous croyons qu'il faut aussi tenir compte de l'abaissement de la tension superficielle provoqué par l'octanol, phénomène capable de diminuer la résistance à la progression du sang au niveau des capillaires, et d'augmenter leur perméabilité (1).

Enfin l'examen de différents composés octyliques a montré qu'ils étaient moins actifs et souvent plus toxiques que l'alcool octylique primaire, d'où la nécessité d'employer un produit rigoureusement pur.

(1) L'accroissement de la viscosité, l'augmentation du nombre des hématies constatés sous l'influence de l'octanol sont en faveur de cette hypothèse.

DEUXIÈME PARTIE.

CHAPITRE I.

Les essences.

C'est en envisageant l'action physiologique des composés tensio-négatifs qu'a été entreprise cette étude des essences ; celles-ci constituent en effet, avec les alcools, étudiés précédemment, un des groupes les plus actifs à la fois sur la tension superficielle et sur le système circulatoire. Ces deux catégories de corps peuvent d'ailleurs être rapprochées l'une de l'autre, les alcools étant des constituants normaux des essences, et on peut se demander si l'activité de celles-ci n'est pas du, tout au moins partiellement, à leur teneur en alcool. D'autre part, étant donnée la grande répartition des essences dans les drogues végétales, cette étude des essences et de leurs principaux constituants nous a paru également intéressante au point de vue de la Matière médicale.

Les essences sont peu définies au point de vue chimique puisque ce sont des mélanges de produits volatils. Elles ont seulement un certain nombre de caractères physiques communs (volatilité, solubilité dans les solvants organiques) et parmi ceux-ci, celui d'abaisser fortement la tension superficielle de l'eau. Bien que réputées insolubles dans l'eau, les essences abandonnent à ce liquide, et à l'état de traces, certains principes (en particulier des principes oxygénés) et communiquent à l'eau leur odeur. L'eau saturée d'essence est analogue aux eaux distillées employées en pharmacie ; mais les divers cons-

tituants étant inégalement solubles dans l'eau (1), l'essence dissoute dans l'eau n'a pas la même composition que l'essence obtenue par distillation (GORIS et VISCHNIAC []).

On a jusqu'ici surtout utilisé le pouvoir aromatique ou antiseptique des essences, mais si l'on excepte l'action hypnotique signalée par BUSQUET [11] et l'action anthelminthique surtout étudiée par TOSCANINO RICO [98, 99] il y a peu de travaux, tout au moins à notre connaissance, sur leur action pharmacodynamique, surtout au point de vue du système circulatoire (2).

Nous avons donc fait quelques essais sur leur action vis-à-vis de la pression sanguine chez le Chien.

Parmi une douzaine d'essences expérimentées à ce point de vue, quatre se sont montrées particulièrement actives : ce sont les essences de Berce, de Coriandre, de Géranium et de Lavande. On remarquera que ce sont également celles qui, laissées au contact de l'eau, abaissent le plus la tension superficielle de ce liquide.

Il faut noter de plus que ce sont les essences riches en alcools acycliques (libres ou étherifiés) qui sont les plus hypotensives ; par contre les essences contenant des alcools cycliques (santalol, menthol) sont peu actives. Voici d'ailleurs un tableau récapitulatif :

(1) La solubilité dans l'eau peut être augmentée par la présence de certains corps tels que le saccharose, le salicylate de soude, etc. ou au contraire diminuée par l'addition de certains sels (chlorure de sodium par exemple).

(2) Il faut cependant signaler l'action hypotensive de l'essence d'Ail (LOEPER, DEBRAY et CHAILLEY-BERT [69] et l'action vagotonisante de l'essence de Marjolaine (GARRELON et THUILLANT [43]).

	Tension superficielle de la solution aqueuse	Action sur la pression artérielle
Essence d'Anis : (contenant environ 80 p. 100 d'anéthol).....	125 gouttes p. 5 cm ³	peu marquée
Essence de Santal : (environ 90 p. 100 de san- talol).....	125 id.	id.
Essence de Menthe : (environ 35 p. 100 de men- thol).....	125 id.	id.
Essence d'Eucalyptus : (environ 60 p. 100 d'euca- lyptol).....	130 id.	id.
Essence de Berce : (environ 30 p. 100 d'acétate d'octyle).....	135 id.	hypotensive
Essence de Citron : (environ 80 p. 100 de limo- nène).....	145 id.	peu marquée
Essence de Cannelle : (environ 70 p. 100 d'aldéhyde cinnamique).....	150 id.	id.
Essence de Girofle : (environ 80 p. 100 d'engé- nol).....	150 id.	id.
Essence de Thym : (environ 20 p. 100 de thy- mol).....	155 id.	id.
Essence de Coriandre : (environ 90 p. 100 de linalol droit).....	155 id.	hypotensive
Essence de Géranium : (environ 60 p. 100 de géra- niol).....	175 id.	id.
Essence de Lavande : (environ 25 p. 100 de linalol et 40 p. 100 d'acétylène de li- nalyle).....	200 id.	id.

Nous étudierons rapidement les essences de Berce, de Coriandre, de Lavande et de Géranium.

Essence de Berce.

Cette essence est particulièrement intéressante à expérimenter puisque c'est la source naturelle de l'octanol primaire étudié précédemment.

Ce produit n'existant pas dans le commerce, nous l'avons préparé nous-mêmes à partir des fruits de Berce (*Heracleum spondylium* L.) par entraînement à la vapeur d'eau : 200 grammes de fruits nous ont donné environ un cm³. d'une essence incolore, d'odeur forte et persistante, se colorant en violet par le réactif de PERROT [87].

L'eau saturée d'essence, injectée par voie intraveineuse chez le Chien, s'est montrée peu active ; l'alcool à 33° saturé d'essence s'est révélé légèrement hypotenseur (1).

L'essence elle-même à la dose de 1/20 cm³ par kg. a donné une baisse de pression de plusieurs centimètres de mercure.

L'essence de Berce possède donc des propriétés de même nature que l'alcool octylique, mais elle est beaucoup moins active ce qui est du, croyons nous, à ce qu'elle contient, non de l'octanol libre, mais de l'acétate d'octyle, composé qui, nous l'avons vu, est lui-même beaucoup moins actif que l'alcool octylique.

Essence de Coriandre.

C'est un liquide jaune pâle, provenant des fruits de Coriandre (*Coriandrum sativum* L.) de saveur aromatique, peu soluble dans l'eau, soluble dans l'éther, l'alcool et les huiles, et légèrement dextrogyre. Il renferme 90 pour 100 environ de linalol droit (coriandrol) et du pinène.

La solution aqueuse n'a pas d'action sur la pression, mais une solution hydro-alcoolique à deux pour mille, employée par voie intraveineuse et à la dose de 1 à 2 cm³. par kilog., produit une hypotension de 2 à 4 cm. de mercure, l'allure de la courbe est, à l'intensité près, analogue à celle qu'on obtient avec l'octanol.

(1) La teinture au dixième préparée par lixiviation avec de l'alcool à 60°, puis diluée au demi avec du sérum physiologique était beaucoup plus active.

Essence de Géranium.

L'essence dite de Géranium Rosat (qui serait mieux nommée essence de *Pelargonium*) est extraite par distillation avec l'eau des feuilles de divers *Pelargonium* à odeur de rose (*P. odoratissimum* Wild, *P. graveolens*, Ait, *P. roseum* Wild, *P. capitatum* Ait, etc.) cultivés sur des surfaces considérables surtout en Algérie et à La Réunion.

C'est un liquide brunâtre, d'odeur forte, de densité voisine de 0,90, lévogyre, peu soluble dans l'eau, mais presque entièrement soluble dans une solution concentrée de salicylate de soude (Duyk), soluble dans 3 parties d'alcool à 70°, miscible à l'alcool, l'éther, les huiles. Il renferme 50 à 60 pour 100 d'un mélange de géraniol et de citronellol et 15 à 20 pour 100 d'esters géranyliques (butyrate, valérate et acétate).

Comme pour les autres essences, nous avons utilisé pour l'expérimentation chez le Chien une solution saturée dans de l'alcool à 33°.

Employée à la dose de 1 à 2 cm³ par kilogramme de la solution hydro-alcoolique, l'essence de Géranium a une action physiologique analogue à celle de l'essence de Berce, mais son effet hypotenseur est plus marqué.

En général, la première injection détermine une baisse de pression de 2 à 3 cm. de mercure, celle-ci s'exagère aux injections suivantes. La courbe a l'aspect de celle des corps tension-négatifs : baisse progressive avec légère bradycardie au début puis tachycardie et diminution souvent considérable de l'amplitude cardiaque ; courte phase de polypnée, puis apnée pendant la remontée du niveau sphymomanométrique (fig. 13).

L'hypotension s'accompagne de vaso-constriction rénale et d'une baisse concomitante de la tension superficielle du sang (dans une de nos expériences (Chien 52) après 3 injections de 1 cm³ par kg. la tension superficielle est tombée à 150 gouttes pour 5 cm³ (au lieu de 100 gouttes à l'état normal).

Essence de Lavande.

C'est un liquide huileux, provenant de la distillation des fleurs de Lavande (*Lavandula vera* D. C.) d'odeur forte et agréable, de saveur âcre, de couleur jaune pâle, brunissant à l'air, lévogyre, bouillant entre 185 et 188°, soluble dans trois fois



FIGURE 13. — Chien N° 52. Injection dans la saphène et à la dose de 1 cm³ par kg. d'une solution alcoolique (à 33%) saturée d'essence de Géranium.

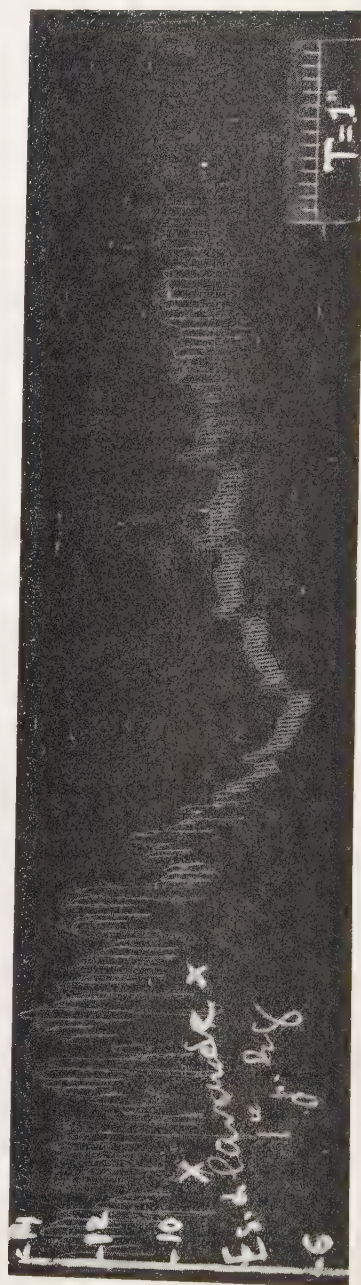


FIGURE 14. — Chien N° 37. Injection dans la saphène d'une solution alcoolique (à 33%) saturée d'essence de Lavande.

son poids d'alcool à 70°, miscible en toutes proportions avec l'alcool à 95°. Cette essence contient surtout du linalol (environ 25 p. 100) et des esters linalyliques (butyrate, valérate et surtout acétate) dans la proportion de 35 à 40 p. 100.

La solution aqueuse saturée à 20° est fortement tensio-négative : avec notre stalagmomètre, elle donne 200 gouttes pour 5 cm³ (au lieu de 100 gouttes pour l'eau distillée, dans les mêmes conditions).

Injectée chez le Chien par voie intraveineuse et à la dose de 1 cm³ par kg, elle se montre légèrement hypotensive. Afin d'avoir des résultats plus accentués, nous avons employé, comme pour les essences précédemment étudiées, une solution saturée dans l'alcool à 33°. Cette solution hydro-alcoolique, employée dans les mêmes conditions, produit une baisse de pression très nette ; il faut cependant remarquer que cette action déprimante n'est pas très constante (tout au moins au point de vue de son intensité), elle varie suivant les échantillons employés. Ainsi, elle est quelquefois très accentuée (3 à 4 cm de mercure) dès la première injection ; dans d'autres cas, au contraire, il faut faire 2 à 3 injections intraveineuses pour obtenir un résultat appréciable. C'est évidemment là un des inconvénients d'employer un corps peu défini au point de vue chimique.

Comme dans le cas de l'octanol, l'hypotension s'accompagne de vaso-constriction rénale, de bradypnée, d'une réduction du temps de coagulation (qui passe de 10 à 12 minutes à 2 ou 3 minutes) d'une baisse de la tension superficielle du sang. Celle-ci est même particulièrement marquée, plus marquée même qu'avec l'alcool octylique. Ainsi on a pu atteindre facilement, pour le sang *in vivo*, 150 et même dans un cas (Chien 37) 170 gouttes, alors que la tension artérielle n'avait baissé que de 9 cm ; il n'y a donc pas toujours parallélisme strict entre l'effet tensio-actif et l'effet hypotenseur. La courbe d'hypotension a toujours le même aspect ; cependant la réduction des oscillations est particulièrement marquée ; celles-ci deviennent souvent imperceptibles, à tel point que le tracé prend l'allure d'une ligne à peine tremblée.

Signalons également que l'essence de Lavande renforce l'action de l'histamine qui devient plus hypotensive et plus toxique : après 2 à 3 cm³ de solution hydro-alcoolique d'essence de Lavande, il suffit de 2 mg. par kg. d'histamine pour tuer immédiatement le Chien.

En résumé les propriétés des essences (surtout celles de Gèranium et de Lavande) sont extrêmement proches de celles des alcools aliphatiques supérieurs étudiés dans la première partie de ce travail et dont elles se rapprochent par un caractère physique : leur tensio-activité ; elles ont cependant un effet hypotenseur moins accentué et plus transitoire. De plus, leur activité n'est pas constante ; non seulement elle peut varier d'un échantillon à l'autre, mais aussi suivant la fraîcheur du produit (en effet de nombreuses essences s'altèrent à l'air). C'est pourquoi nous n'avons pas poussé plus avant ces recherches et qu'il a paru préférable d'expérimenter avec quelques constituants des essences, corps définis dont on a pris soin de vérifier les constantes physiques (point d'ébullition, pouvoir rotatoire) et que très souvent nous avons été obligés de purifier nous-mêmes. Cette étude a permis de déterminer, par la même occasion, quels étaient parmi les constituants des essences, les principes qui étaient les plus hypotenseurs.

Néanmoins cet essai rapide de quelques essences a permis de se rendre compte de leur activité sur le système circulatoire, activité qui, en général, est loin d'être négligeable, même à des doses relativement faibles. Nous espérons d'ailleurs pouvoir continuer à déterminer l'activité physiologique d'un certain nombre d'essences, car, bien souvent, elles doivent jouer un rôle important dans l'activité des drogues végétales, soit en agissant elles mêmes directement, soit indirectement en renforçant l'action d'autres constituants actifs.

Lors de l'étude des constituants des essences, on envisagera successivement :

- a) les carbures (limonène, pinène),
- b) les aldéhydes (heptylique, octylique, anisique, citral, citronellal),
- c) les acides (valérianique, caprylique, pèlargonique),
- d) les alcools acycliques (linalol, citronellol, rhodinol, gèraninol) et cycliques (menthol, terpinéol, bornéol, alcool benzylique),
- e) les esters (acétate d'octyle, de linalyle, de gèranyle, acétate et valérianate d'amyle).

(1) Le nombre de principes définis retirés des essences étant trop élevé, nous avons été obligés de limiter notre étude aux plus importants d'entre eux.

CHAPITRE II.

Les constituants des essences.

a) Les carbures.

Le limonène $C^{10}H^{16}$. — Carbure terpénique, qui est le constituant principal de l'essence de Citron ; il est très peu soluble dans l'eau et il abaisse très peu la tension superficielle de ce liquide (110 gouttes pour 5 cm^3). Employé en solution hydro-alcoolique à deux pour mille, ce carbure est sans action appréciable sur la tension artérielle du Chien ; il provoque simplement une apnée de courte durée.

Le pinène $C^{10}H^{16}$. — En réalité, c'est de l'essence de térébenthine, provenant de la distillation de la térébenthine de Bordeaux qui, comme l'on sait, est à peu près uniquement constituée par du térébenthène ou pinène gauche, qui a été employée.

Ce composé, qui abaisse peu la tension superficielle de l'eau (110 gouttes pour 5 cm^3) est également inactif sur la pression artérielle.

b) Les aldéhydes.

A propos des composés octyliques et des impuretés de l'octanol nous avons vu que l'*aldéhyde octylique* et l'*aldéhyde heptylique* ou œnanthol, ne provoquaient qu'une réduction transitoire des oscillations sans hypotension ; celle-ci n'apparaît qu'avec de fortes doses et n'est jamais très accentuée.

Le citral ou gèranial, $C^9H^{16}-CHO$, constituant important des essences de Citron, de Mélisse et surtout de Lemon-grass (qui en renferme 75 à 90 p. 100), est un liquide mobile, doué d'odeur

de citron, peu soluble dans l'eau, dont il abaisse légèrement la tension superficielle (110 gouttes pour 5 cm³) soluble dans l'alcool et l'éther, bouillant à 228°, inactif sur la lumière polarisée. On peut l'obtenir par oxydation ménagée du linalol.

Employé dans les conditions habituelles, il ne provoque qu'une faible hypotension à la quatrième ou cinquième injection.

Le citronnellal, C⁹H¹⁷-CHO, aldéhyde correspondant au citronnellol et existant dans l'essence de Mélisse et surtout d'*Eucalyptus citriodora* (qui en renferme jusqu'à 95 pour 100) liquide incolore, dextrogyre, bouillant à 205°, est également peu actif.

L'aldéhyde anisique C⁶H⁴(OCH³)CHO, ou essence d'Aubépine artificielle, qu'on rencontre dans les essences d'Anis, de Badiane, de Fenouil, est un liquide plus dense que l'eau (d = 1,12) dont il abaisse peu la tension superficielle (110 gouttes pour 5 cm³). Il bout à 248°, et peut être obtenu par oxydation de l'anéthol. Cet aldéhyde ne semble pas doué non plus, même à forte dose (0,5 cm³ par kg) de propriétés hypotensives accentuées, il provoque simplement une réduction des oscillations et de la bradypnée.

c) Les acides.

L'acide *caprylique* C⁷H¹⁵--COOH, déjà cité à propos des dérivés octyliques et des impuretés de l'alcool octylique et qui existe à l'état d'ester dans diverses essences (Fougère mâle, Camomille, etc), bien que fortement tensio-négatif (200 gouttes pour 5 cm³) n'est que peu hypotenseur, mais très toxique, toxicité due, en partie tout au moins, à son très grand pouvoir hémolytique.

L'acide pélargonique C⁸H¹⁷-COOH, qu'on trouve à l'état d'ester dans l'essence de Géranium, abaisse fortement la tension superficielle de l'eau (200 gouttes pour 5 cm³) mais il est très hémolytique.

Employé en solution dans l'alcool faible et par voie intraveineuse, il n'a que peu d'action sur la pression artérielle ; par contre, il engendre des irrégularités cardiaques et modifie le rythme respiratoire.

L'acide valérianique C^4H^9-COOH , existe à l'état d'ester dans certaines essences en particulier celles de Valériane et d'Angélique. L'acide valérianique officinal, contenant surtout de l'acide isovalérianique, liquide huileux, incolore, d'odeur spéciale et tenace de densité 0,93, bouillant à $+ 175^\circ$, soluble dans 30 parties d'eau, miscible à l'alcool et à l'éther, était naturellement indiqué pour ces essais.

Nous avons employé une solution aqueuse à 2 pour 100 (donnant 160 gouttes pour 5 cm³) celle-ci était pratiquement sans action sur la pression artérielle, mais elle était fortement hémolytique.

d) Les alcools.

Après avoir étudié entre autres constituants des essences les carbures, les aldéhydes et les acides (1), qui d'ailleurs se sont révélés peu actifs sur le système circulatoire, il restait à expérimenter les alcools qui sont, soit à l'état libre, soit à l'état d'esters, les principaux constituants de nombreuses essences. On n'envisagera ici que les alcools eux-mêmes, l'examen des esters faisant l'objet du chapitre suivant.

Si l'on se place au point de vue de l'action sur le système circulatoire, on verra que parmi les constituants des essences, ce sont les alcools qui se sont montrés les composés les plus actifs, les plus utilisables pratiquement ; aussi en avons-nous fait une étude un peu plus détaillée que celles des autres principes provenant des essences végétales.

Dans ce groupe des alcools, il convient de distinguer : d'une part, les alcools aliphatiques saturés (hexanol, heptanol, octanol) et non saturés (linalol, citronellol, géraniol, rhodinol), d'autre part les alcools aromatiques (terpinéol, menthol, bornéol, alcool benzylique). Nous ne reviendrons pas ici sur l'action pharmacodynamique de l'*hexanol* et de l'*octanol*, constituants des essences de Berce et de Fougère mâle, et que nous avons étudiés en détail dans la première partie de ce travail. Voyons tout d'abord le groupe des alcools terpéniques non cycliques : linalol, citronellol, géraniol, rhodinol.

(1) Quelques expériences préliminaires ont également été faites avec certains phénols (eugénol, thymol, gaiacol) mais nos premiers essais n'ont pas été encourageants ; nous continuons néanmoins nos recherches à ce sujet.

Le linalol C¹⁰H¹⁷-OH.

C'est le diméthyl 2-6 octadiène 2-7 ol 6, donc alcool tertiaire.



Il a été découvert dans l'essence de Linaloé, où il existe dans la proportion de 90 pour 100. C'est un constituant des essences de Lavande, de Coriandre, de Bergamote, d'Aspic, de Néroli, etc. Il se trouve sous forme d'ester acétique (acétate de linalyle) dans les essences de Bergamote, de Citron, de Néroli, de Lavande ; dans l'essence de Lavande on le trouve également à l'état de butyrate et de valérienate.

C'est un liquide incolore, d'odeur très agréable, généralement lévogyre ($[\alpha]_D = -19^\circ$), cependant le linalol de l'essence de Coriandre est dextrogyre (coriandrol) ; son point d'ébullition est de 198° et sa densité 0,867 à 15° ; par oxydation ménagée, il donne naissance à un aldéhyde : le citral. Il est peu soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, l'éther et les huiles ; il abaisse fortement la tension superficielle de l'eau : ainsi, la solution aqueuse saturée à 15° donne 200 gouttes par 5 cm³ au stalagmomètre, 48 dynes 5 à la balance de GOIFFON, 52 dynes à l'appareil de LECOMTE DU NOÛY.

La dose mortelle (en quelques minutes) chez le Chien et par voie intraveineuse est de 1/10 de cm³ par kg. En solution hydroalcoolique à deux pour mille, elle est de 4 à 6 cm³ par kg (ce qui correspond à 0 g.,008).

Cette même solution, à la dose de 1 cm³. par kg. et toujours par injection intrasaphène, amène une baisse de pression de 1 à 2 cm. de mercure ; la seconde et surtout la troisième injection ont une action déprimante beaucoup plus marquée, la baisse de pression pouvant atteindre 6 à 8 cm. de mercure.

Cette hypotension est progressive ; au début de la chute de pression on constate généralement une légère bradycardie à laquelle fait suite une tachycardie avec réduction souvent considérable des oscillations. Il y a arrêt respiratoire au cours de la baisse de pression, légère polypnée au moment de la pression minima puis de nouveau apnée lors de la remontée de la courbe.

L'hypotension n'est empêchée ni par section des deux vago-

sympathiques au cou, ni par désinuation (section des nerfs d'Héring et badigeonnage au phénol de la zone sino-carotidienne), elle est même renforcée.

Elle s'accompagne d'une diminution du volume du rein et de la rate. Le rein se montre particulièrement sensible à l'action du linalol ; ainsi, de faibles doses de ce produit sans action sur la pression artérielle produisent de la vaso-constriction rénale ; celle-ci est généralement parallèle à la chute de pression mais, dans certains cas, elle persiste alors que la pression est revenue à la normale. Ce phénomène a encore lieu, mais à un degré moindre, après injection d'ergotamine ou de yohimbine ; elle est par contre supprimée après énervation du sinus carotidien.

L'expérience des trois manomètres (NOLF) ne nous a pas permis de mettre en évidence une action vasomotrice d'origine périphérique, bien au contraire puisque la chute de pression périphérique se produit un peu après la chute de pression centrale ; elle est même quelquefois précédée d'une courte phase d'hypertension. La pléthysmographie des membres inférieurs montre l'existence d'une faible dilatation périphérique.

Quant au linalol *pur* injecté dans les veines à la dose de 1/20 de cm³. par kg. il provoque une hypotension retardée progressive, durable et avec une grande réduction des oscillations (la pression tombe à 2 ou 3 et le tracé se rapproche d'une ligne à peine tremblée).

Signalons également l'action hypotonique, avec arrêt des contractions, sur l'intestin isolé de Lapin, obtenue en ajoutant une goutte de linalol au liquide de Tyrode oxygéné.

Au point de vue humoral, on constate une baisse de la *tension superficielle* du sang *in vivo* ; cette baisse est parallèle à l'hypotension et s'accroît avec les injections successives : ainsi, lors de la première injection, le sang donne 105 gouttes (pour 5 cm³ et au lieu de 100 à l'état normal) ; à la deuxième injection on obtient 125 gouttes au moment de la pression minimum ; le retour à la normale s'effectue très lentement (en une demi-heure ou une heure) ; aux injections suivantes on peut atteindre les chiffres de 130 et même 140 gouttes.

Le temps de coagulation varie également : il est fortement abaissé dès la première injection passant par exemple de 12 minutes à 2 minutes.

Quant à l'action sur la *sédimentation globulaire*, elle est difficilement appréciable par suite de l'hémolyse produite par le

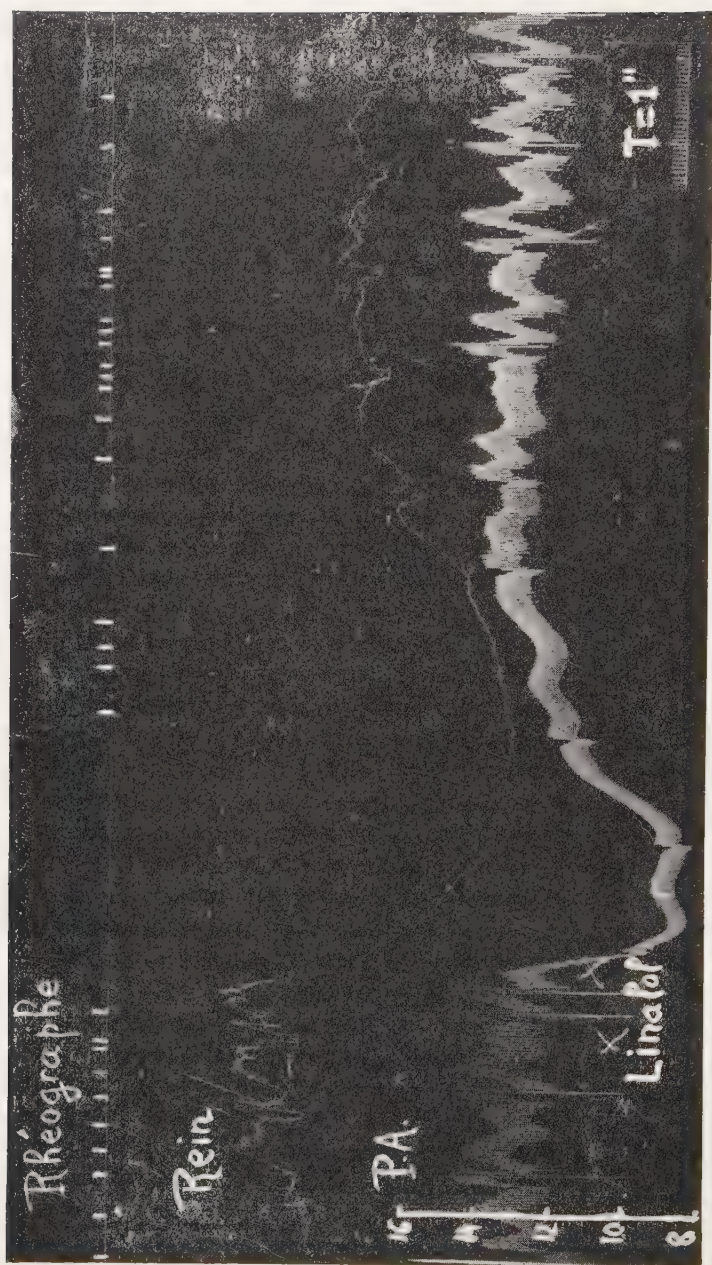


FIGURE 15. — Chien N° 92. L'injection intraveineuse d'une solution hydro-alcoolique de linalol à 1 pour 500 (deuxième injection de 1 cm³ par kg.) produit une hypotension marquée et une vasoconstriction rénale intense. Le nombre des gouttes d'urine diminue en même temps que le volume rénal, mais il s'accroît dès que le rein tend à revenir à la normale.

linalol et c'est là un inconvénient de cet alcool par rapport à l'octanol qui lui n'est pas hémolytique. On peut néanmoins constater qu'il y a un ralentissement de la vitesse de sédimentation globulaire.

Actions diverses. — L'action du linalol est renforcée par l'injection préalable d'atropine (1 mg. par kg.). Par contre, il y a un certain antagonisme avec la pilocarpine (1 mg. par kg.) et surtout le formol : après injection de ce dernier corps à la dose de 0 g.,02 par kg, l'action hypotensive du linalol est fortement diminuée. Quant à l'adrénaline, son activité est légèrement renforcée après injection de linalol.

Après inhalation de benzol par voie intra-trachéale, suivant la technique de L. DAUTREBANDE [32], l'action du linalol est considérablement diminuée ; avec l'éther de pétrole, autre substance paralysant du système vaso-moteur périphérique, les résultats sont moins nets.

Effet diurétique. — La technique suivie a été la même que lors des expériences effectuées avec l'octanol. On a enregistré les gouttes d'urine provenant de la sonde urétérale grâce à un rhéographe relié à un tambour de MAREY ; dans d'autres expériences, on a reçu l'urine dans une burette graduée et noté le volume recueilli pendant un temps arbitrairement choisi (5 minutes).

En même temps, on enregistrait les variations du volume du rein à l'aide d'un oncographe. Nous avons déjà parlé des variations du volume du rein après injection de linalol ; nous avons vu que la vaso-constriction était en général parallèle à la baisse de pression mais que, dans certains cas, elle était plus prolongée que celle-ci.

Le linalol, employé à la dose de un cm³. par kg. de la solution hydro-alcoolique à deux pour mille, s'est montré doué de propriétés diurétiques, moins accentuées cependant que celles de l'octanol. L'action diurétique ne s'exerce pas immédiatement ; elle ne se déclenche la plupart du temps que lorsque le volume du rein est revenu à la normale ; ainsi lors d'une expérience (Chien N° 42), après une courte période d'anurie, correspondant à l'hypotension et à la vaso-constriction rénale, le nombre de gouttes est passé à 17 par minute (alors qu'il était de 11 à l'état normal) et s'est maintenu pendant plusieurs minutes à ce taux.

L'examen des urines montre la présence de sang. En effet non

seulement le linalol est hémolytique, mais il provoque de l'hématurie.

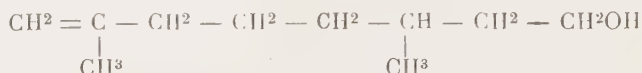
En résumé, le linalol, employé en solution hydro-alcoolique et par voie intraveineuse chez le Chien, provoque une chute de la pression artérielle qui s'accroît si l'on renouvelle les injections. Cette hypotension s'accompagne de vaso-dilatation périphérique, d'une constriction rénale et splénique.

Au point de vue humoral, on constate un abaissement de la tension superficielle du sang et une diminution du temps de coagulation.

L'action du linalol est donc à rapprocher de celle d'un autre alcool : l'octanol, étudié dans la première partie de ce travail ; il y a cependant une différence importante : le linalol est hémolytique et provoque facilement de l'hématurie.

Le citronellol C¹⁰H¹⁸-OH.

C'est également un alcool terpénique acyclique, c'est le diméthyl 2-6, octène-1, ol-8, donc alcool primaire :



Il se rencontre, sous ses formes optiques droite et gauche, dans les essences de Rose et de Géranium ; il constitue les deux tiers environ de l'essence de Citronnelle (*Andropogon Nardus* L.). C'est un liquide incolore, huileux, à odeur forte et agréable de Rose, bouillant à 225°, $[\alpha]_D = + 4^\circ$, et dont la densité est voisine de 0,86. Il est peu soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool.

Il est fortement tensio-négatif ; sa solution aqueuse saturée à 15° donne 200 gouttes pour 5 cm³ au stalagmomètre et 43 dynes 8 à l'appareil de GOIFFON ; la solution alcoolique à 33° saturée à 15° donne 30 dynes 2 à la balance de GOIFFON.

Toxicité. — Par voie intraveineuse chez le Chien, il est peu toxique, tout au moins immédiatement ; nous avons pu faire chez le même animal 5 à 6 injections de un cm³ par kg. de la solution hydro-alcoolique à 2 pour 1000 ; à l'autopsie, on constate une apoplexie pulmonaire, quelquefois même de l'œdème.

Pur, la dose léthale immédiate est de 1/5 à 1/10 de cm³ par kilog.

Action sur la pression artérielle. — La première injection de solution hydro-alcoolique (un cm^3 par kg) amène une baisse assez nette, mais variable suivant la sensibilité des Chiens ; elle peut atteindre 2 à 4 cm. de mercure.

On retrouve, comme avec d'autres alcools tensio-négatifs, les deux phases au cours de la chute de pression : l'une avec bradycardie, l'autre avec tachycardie, mais le phénomène est moins marqué : la réduction des oscillations est moins nette qu'avec l'octanol ou le linalol, et l'hypotension est de courte durée. L'apnée est également peu marquée.

La deuxième injection détermine une chute de 6 à 8 cm. de mercure, les injections suivantes font tomber la pression aux environs de 2 cm. de mercure, la mort se produit généralement à la 5^e ou 6^e injection.

Quant au *citronellol pur*, injecté à la dose de 1/20 de cm^3 par kilog, il provoque au bout de quelques secondes, une hypotension, douce, profonde (10 cm de mercure) et prolongée (de 20 à 30 minutes, sans retour complet à l'état antérieur) avec une légère diminution de l'amplitude cardiaque, mais sans troubles respiratoires.

L'hypotension se produit encore après section des deux vago-sympathiques au cou, ou après injection d'atropine ; mais elle est fortement diminuée après paralysie du système vaso-moteur périphérique par inhalation intrachéale de benzol. On peut mettre en évidence une baisse de pression périphérique concomitante de la chute de la pression artérielle par l'expérience des trois manomètres. Par contre la pléthysmographie du rein décèle une contraction marquée de cet organe (moins intense cependant qu'avec l'octanol), quelquefois suivie d'une légère vaso-dilatation, période pendant laquelle il y a polyurie.

Signalons également l'action paralysante exercée sur l'*intestin isolé* de Lapin quand on ajoute une goutte de citronellol au liquide de Tyrode ; les mouvements pendulaires reprennent par addition de pilocarpine.

L'action déprimante sur la tension superficielle du sang, action qui est parallèle à l'influence sur la tension artérielle, a également été retrouvée avec le citronellol. Dès la première injection de un cm^3 . par kg. de la solution hydro-alcoolique, la tension superficielle du sang, mesurée par stalagmométrie, tombe à 110 gouttes (pour 5 cm^3) et après deux ou trois injections, elle atteint 140 et même 150 gouttes. En même temps que la baisse de tension superficielle, il y a également diminution du

temps de coagulation (qui passe de 10 à 12 minutes à 1 minute) et diminution de la vitesse de sédimentation globulaire ; cette dernière est assez difficile à mesurer avec exactitude du fait de l'hémolyse provoquée par le citronellol.

Le citronellol est donc doué de propriétés hypotensives assez intenses et cela sans aucun signe d'intoxication cardiaque, sans hypertension compensatrice, sans modifications appréciables du rythme respiratoire, malheureusement ses propriétés hémolytiques et nocives pour le poumon (œdème) s'opposent à son emploi actuel en thérapeutique. Peut-être en employant un produit plus pur et en diminuant les doses pourrait-on atténuer ces inconvénients.

Le Géraniol C¹⁰H¹⁷-OH.

C'est le diméthyl 2-6, octadiène 2-6, ol 8 :



donc alcool primaire comme le citronellol et isomère du linalol dont il se distingue par son inactivité optique, ainsi que par son point d'ébullition et sa densité plus élevés.

Rencontré pour la première fois dans l'essence de Palma Rosa (*Andropogon Martini* Roxb.) dont il constitue les 9/10, il a été trouvé à l'état libre dans les essences de Géranium, de Lavande, de Citronnelle, d'Aspic et sous forme d'ester dans les essences de Géranium, de Lavande, d'*Eucalyptus citriodora*.

Liquide incolore, inactif sur la lumière polarisée, à odeur rappelant celle de Rose et de Géranium, il bout à 230°, sa densité est de 0,88 à + 15° ; l'oxydation ménagée donne du géraniol ou citral. Il est peu soluble dans l'eau, mais il est miscible à l'alcool, à l'éther et aux huiles. Il abaisse fortement la tension superficielle de l'eau ; la solution aqueuse saturée à 15° donne 190 gouttes pour 5 cm³ au stalagmomètre et 46 dynes à l'appareil de GOIFFON.

Pour l'expérimentation chez le Chien nous avons employé, comme pour les alcools précédents, une solution à 2 pour 1000 dans l'alcool faible (à 33°).

La toxicité est sensiblement de même ordre que pour les alcools précédemment étudiés (octanol, linalol, citronellol) les Chiens supportant en moyenne de 4 à 6 cm³. par kilogramme de la solution hydro-alcoolique.

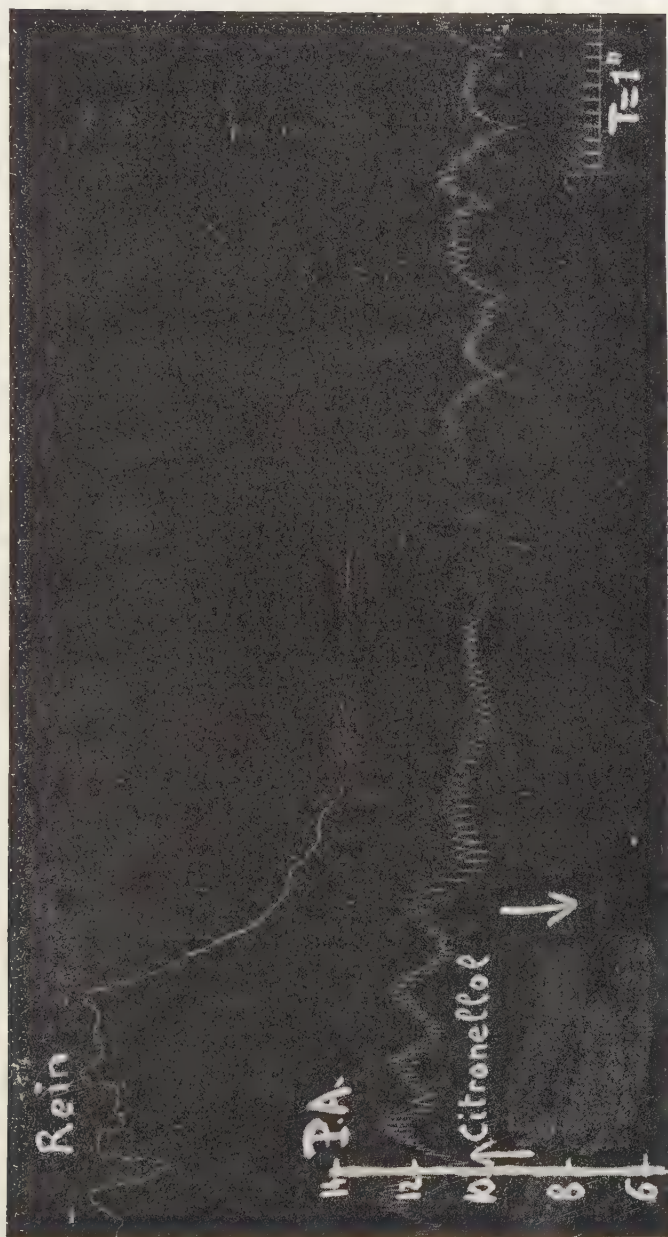


FIGURE 16. — Chien N° 151. Injection intraveineuse (1 cm^3 par kg.) d'une solution de citronellole à 1 pour 500. Hypotension légère et vasoconstriction rénale très marquée.

Action sur la pression artérielle. — L'effet hypotenseur existe, mais il est relativement peu marqué (baisse de 1 à 2 cm. de mercure après la première injection, de 3 à 4 cm. lors de l'injection suivante dans les cas favorables) la courbe d'hypotension ne comporte pas de phase de grandes oscillations, mais uniquement une réduction de l'amplitude cardiaque. Lorsqu'il y a retour à la normale, la tension artérielle est quelquefois instable et décrit une sinusoïde ; pendant cette période on peut constater une légère hypertension. La bradypnée est constante et durable, persistant souvent après le retour de la pression à la normale.

Au cours de la chute de pression, on constate une baisse de la tension superficielle et une diminution du temps de coagulation, mais ces phénomènes sont moins marqués qu'avec les alcools précédemment étudiés. De plus le géraniol est hémolytique.

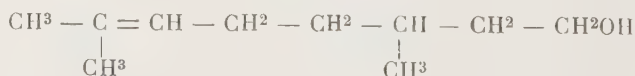
On peut également mettre en évidence, après injection de géraniol, une vaso-dilatation périphérique (à l'aide de l'expérience des trois manomètres), mais une vaso-constriction au niveau du rein. Cette vaso-constriction semble d'origine réflexe sino-carotidienne, car elle n'existe plus après énervation des sinus. Après l'oligurie contemporaine de la vaso-constriction, on constate généralement de la polyurie, mais cette action diurétique est inconstante.

L'action hypotensive persiste après section des vagues ; par contre, elle est supprimée par inhalation de benzol.

En résumé, on voit que le géraniol a les mêmes propriétés générales que certains autres agents tensio-négatifs et en particulier que certains alcools aliphatiques (octanol) ou non saturés (linalol, citronellol) mais à un degré moindre.

Le Rhodinol C¹⁰H¹⁸-OH.

Le rhodinol est un alcool terpénique primaire, différent du citronellol par l'emplacement de sa double liaison. C'est le diméthyl 2-6, octène 2 ol, 8.



On le rencontre dans les essences de Rose et de Géranium.

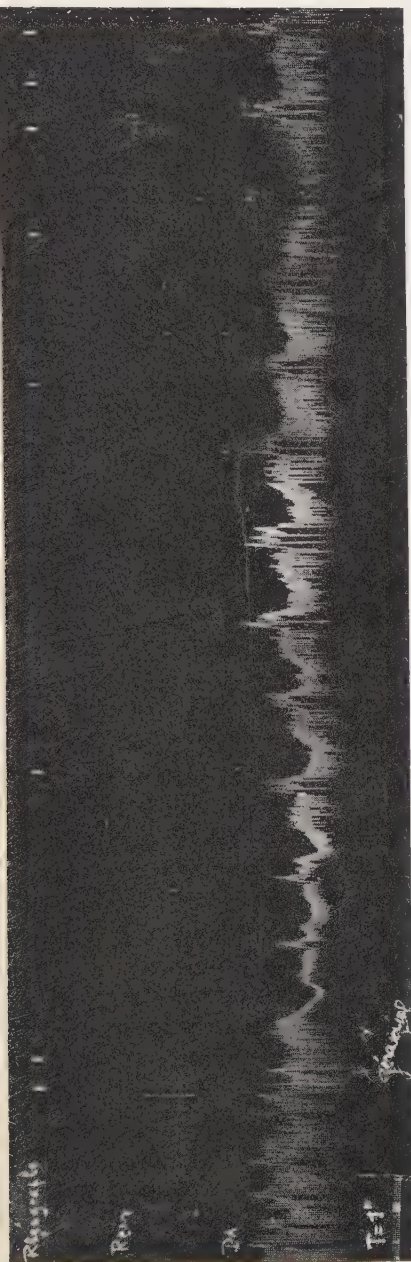


FIGURE 17. — Chien N° 54. Injection intraveineuse (1 cm³ par kg.) d'une solution de Géranol à 1 pour 500 (2^e injection). Diminution du volume du rein, hypotension peu marquée. (Réduction au demi).



FIGURE 18. — Chien N° 90. Injection intraveineuse (1 cm³ par kg.) d'une solution de rhodinol à 1 pour 500 (2^e injection). Diminution du volume du rein se maintenant malgré le retour de la pression artérielle au niveau antérieur. (Réduction au demi).

Le rhodinol est un liquide huileux, d'odeur agréable bouillant à 229°-230°, de densité 0,88, peu soluble dans l'eau à laquelle cependant il communique une odeur de Rose et dont il abaisse fortement la tension superficielle, (200 gouttes pour 5 cm³) ; il est miscible à l'alcool, à l'éther et aux huiles.

Employé par voie intraveineuse chez le Chien et en solution hydro-alcoolique à 2 pour 1000, le rhodinol reproduit à quelques détails près, les effets physiologiques des autres alcools terpéniques (linalol, citronellol, géraniol) :

— Action hypotensive persistant après section des vagues ou désinuation, de même ordre que celle du géraniol, mais moins marquée que celle du linalol ou du citronellol. La première injection (un cm³. par kg. de la solution dans l'alcool faible) n'amène qu'une chute insignifiante et transitoire de la pression artérielle. Il faut atteindre 3 à 4 injections pour obtenir une hypotension de 4 à 5 cm. de mercure, encore cette hypotension est-elle de courte durée ; elle s'accompagne de bradypnée et même d'apnée ; après le retour à la normale il y a quelquefois une hypertension compensatrice (fig. 18).

— Action déprimante sur la tension superficielle du sang, parallèle à l'action sur la tension artérielle.

— Augmentation de la coagulabilité du sang et ralentissement de la vitesse de sédimentation globulaire.

— Diminution de volume du rein, se maintenant malgré le retour de la courbe tensionnelle à la normale.

— Faible action diurétique se produisant après la période de vaso-constriction rénale, mais avec hématurie.

— Vaso-dilatation périphérique concomitante de la baisse de pression artérielle.

Le rhodinol possède donc les propriétés générales des agents tensio-négatifs et en particulier des autres alcools terpéniques, mais il ne présente aucun avantage sur ceux-ci, bien au contraire ; il est donc pratiquement peu intéressant.

Ici s'arrête notre étude des alcools terpéniques acycliques.

Parmi ceux-ci, deux, le linalol et le citronellol, se sont révélés particulièrement actifs au point de vue de leur action sur le système circulatoire, confirmant ainsi l'intérêt de l'étude des alcools parmi les constituants des essences (1). Cependant,

(1) Signalons également que les alcools terpéniques acycliques sont doués de propriétés hypnotiques. Ainsi les Poissons-Chats (*Silures*) se laissent entraîner par le courant au bout d'un séjour d'environ dix minutes dans de l'eau saturée d'un de ces alcools. Si on remet les Poissons dans de l'eau pure ils reprennent leurs mouvements au bout de 15 à 20 minutes.

avant de comparer entre eux les différents alcools végétaux et de discuter de leur mode d'action, il nous reste à envisager les *alcools terpéniques cycliques* tels que le terpinéol, le bornéol et le menthol.

Cette étude sera d'ailleurs très succincte car nous verrons que les alcools cycliques se sont montrés beaucoup moins actifs sur la circulation que les alcools terpéniques acycliques et qu'à ce point de vue leur intérêt est assez restreint.

Le Terpinéol C¹⁰H¹⁷-OH.

Le terpinéol est un alcool tertiaire dérivant de la terpine par perte d'une molécule d'eau.

On le rencontre dans les essences de Cardamome, de Marjolaine, de Muguet, etc. Nous avons employé du terpinéol provenant de la distillation fractionnée du terpinol.

C'est un liquide jaunâtre, très réfringent, à odeur de Jacinthe, inactif sur la lumière polarisée, bouillant aux environs de 220°, peu soluble dans l'eau, mais soluble dans l'alcool, l'éther et les huiles.

Le titre de la solution hydro-alcoolique et la quantité injectée ont été les mêmes que ceux utilisés pour les alcools terpéniques acycliques afin de pouvoir mieux comparer les résultats à ceux obtenus avec ces derniers composés.

L'effet hypotenseur du terpinéol est peu marqué. Ce n'est que lors de la deuxième ou troisième injection qu'on obtient une baisse appréciable de la tension artérielle ; il y a en même temps réduction des oscillations et apnée.

Employé pur, à la dose de 1/10 de cm³ par kg, le terpinéol provoque une forte hypotension (10 cm. de mercure) mais cette dose amène souvent la mort.

L'hypotension a encore lieu après section des deux vago-sympathiques au cou ; par contre, elle ne se produit plus après paralysie du système vaso-moteur périphérique par inhalation de benzol. Elle est accompagnée d'une vaso-constriction du rein ; celle-ci persiste quelquefois après le retour de la pression artérielle à la normale.

Enfin, signalons qu'après injection intraveineuse de terpinéol, il y a une baisse de la tension superficielle du sang, une diminution du temps de coagulation et un ralentissement de la vitesse de sédimentation globulaire ; celle-ci est d'ailleurs

difficile à évaluer avec précision, car le terpinéol est hémolytique.

Le terpinéol est doué d'un certain pouvoir diurétique : ainsi en enregistrant le nombre de gouttes à l'aide d'un rhéographe, on constate que celui-ci augmente dans la proportion de un à deux. Il faut noter qu'immédiatement après l'injection, il y a une période d'anurie correspondant à l'hypotension et à la vaso-constriction rénale, la diurèse ne se déclenche que lorsque le volume du rein est revenu à la normale ; l'urine est généralement colorée en rose par suite de la présence de sang.

Par conséquent, les effets physiologiques du terpinéol, alcool cyclique, sont analogues à ceux des alcools terpéniques non cycliques, tels que le linalol, le citronellol, le géraniol et le rhodinol ; mais ils sont moins marqués ; de plus, cet alcool est hémolytique et provoque facilement de l'hématurie ; aussi n'avons nous pas approfondi son étude puisqu'il semble dénué d'intérêt pratique tout au moins au point de vue de son action sur la circulation.

Il en est d'ailleurs de même de deux autres alcools terpéniques cycliques sur lesquels nous passerons rapidement.

Le Menthol C¹⁰H¹⁹-OH.

C'est un alcool secondaire isomère du citronellol et un dérivé dihydrogéné du terpinéol.

Le menthol officinal est retiré des essences de Menthe dont certaines en renferment jusqu'à 60 pour 100 et même davantage. Il cristallise en aiguilles brillantes, incolores, d'odeur et de saveur caractéristiques. Cet alcool est lévogyre, fond à 42°, bout à 210° ; il est à peine soluble dans l'eau, très soluble dans l'alcool, l'éther et les huiles.

D'après ZUNZ [106] il déprime le cœur de Grenouille en agissant directement sur le myocarde. Cet alcool est également considéré comme antispasmodique.

L'injection chez le Chien d'eau saturée de menthol (donnant 110 gouttes pour 5 cm³) n'entraîne aucune modification de la tension artérielle, mais une légère apnée et une réduction des oscillations.

La solution saturée dans l'alcool à 33° est légèrement hypotensive.

Le Bornéol $C^{10}H^{17}-OH$.

Le bornéol est également un alcool secondaire ; il dérive du camphène ; c'est un isomère du linalol et du terpinéol.

Il se présente à l'état libre sous les deux modifications optiques ; mais c'est surtout le bornéol gauche qui existe à l'état d'ester. Le bornéol droit ou camphre de Bornéo est fourni par le *Dryobalanops camphora* Col. On rencontre le bornéol gauche, dans l'essence de Valériane, libre ou à l'état d'ester acétique ou valérianique ; on le trouve également dans certaines essences de Conifères (Pin, Sapin, Mélèze) ainsi que dans l'essence de Romarin.

Le bornéol gauche a déjà fait l'objet de quelques essais pharmacodynamiques, entre autres ceux de LEGRAS [71]. Cet auteur a montré que chez la Grenouille, le bornéol provoquait de la paralysie motrice, tandis que chez le Chien l'ingestion de cet alcool amenait de la somnolence.

Nous avons utilisé du bornéol droit ($[\alpha]_D = + 37^\circ$) en solution à un pour cent dans de l'alcool à 33° . Une première injection (un cm^3 . par kg.) de cette solution n'a amené chez le Chien qu'une réduction des oscillations, une deuxième injection a produit par contre une légère hypotension ; celle-ci s'est accentuée aux injections suivantes, mais le Chien meurt à la 4^e ou 5^e injection.

Alcool benzylique $C^6H^5-CH^2OH$.

Nous avons également fait quelques essais avec l'alcool benzylique, alcool aromatique, mais non terpénique.

C'est un liquide incolore plus lourd que l'eau ($d = 1,051$ à $+ 15^\circ$) bouillant à 206° , existant à l'état d'ester dans le baume de Tolu, le baume de Pérou, les essences de Jasmin, de Jacinthe, etc., et dont l'action hypotensive a été mise en évidence en 1922 (1) par JACOBSON et LAUGIER [61]. Comme ces auteurs, nous avons pu constater qu'employé en solution aqueuse à la dose de 0 g.,03 par kg. (2), cet alcool provoque une baisse de

(1) L'action hypotensive de cet alcool a également été signalée en 1923 par GRUBER [54], et MACHT [77] en 1920 avait montré son action anthelminthique.

(2) Ce qui correspond sensiblement à 1 cm^3 . par kg. de la solution aqueuse saturée à 15° .

pression de plusieurs centimètres de mercure, avec diminution de la fréquence et de l'amplitude des mouvements respiratoires et vaso-constriction rénale.

L'effet produit est donc analogue à celui d'autres alcools cycliques tels que le terpinéol ou le bornéol, mais pour obtenir une hypotension appréciable il faut atteindre des doses cinq à dix fois plus forte qu'avec les alcools acycliques comme le linalol, le géraniol, le citronellol et surtout l'octanol. Les alcools aromatiques sont donc dans l'ensemble moins actifs que les alcools aliphatiques.

d) Les esters (1).

L'acétate d'octyle $\text{CH}_3\text{COO-C}^8\text{H}^{17}$, constituant principal de l'essence de Berce dont il a été question antérieurement, bien que moins actif que l'alcool octylique, est néanmoins doué d'un certain pouvoir hypotenseur.

L'acétate de linalyle $\text{CH}_3\text{COO-C}^{10}\text{H}^{17}$, constituant des essences de Lavande et de Bergamote qui peuvent en contenir de 30 à 40 p. 100, toujours employé dans les mêmes conditions (c'est-à-dire en solution hydro-alcoolique à deux pour mille), s'est également montré doué de propriétés hypotensives ; cependant son action est relativement faible car, même après deux ou trois injections de un cm^3 . par kg. de la solution dans l'alcool faible (à 33°), la pression ne baisse que de 3 à 4 cm. de mercure (cel ester est cependant assez fortement tensio-négatif : la solution aqueuse saturée donne 160 gouttes pour 5 cm^3), mais à l'intensité près, les phénomènes constatés sont analogues à ceux qu'on obtient avec d'autres corps tensio-négatifs comme l'acétate d'octyle ou l'octanol ; l'hypotension s'accompagne d'une baisse de la tension superficielle du sang et la courbe présente une première phase avec bradycardie puis une deuxième phase avec réduction des oscillations et tachycardie ; après l'injection, il y a diminution de la fréquence des mouvements respiratoires, quelquefois même apnée pendant quelques minutes. Signalons de plus que, lors du retour de la pression à la normale, il y a quelquefois une hypotension compensatrice avec grandes oscillations et augmentation de l'amplitude des mouvements respiratoires.

(1) Certains esters, provenant d'essences végétales, ont été étudiés par BUSQUET et VISCHNIAC [14] qui ont montré leur action paralysante sur l'intestin isolé.

L'acétate de géranyle, $\text{CH}_3\text{COO-C}^{10}\text{H}^{17}$, corps huileux, d'odeur forte, peu soluble dans l'eau dont il abaisse relativement peu la tension superficielle (140 gouttes pour 5 cm^3 .) est soluble dans l'alcool, l'éther, les huiles. C'est un des principaux constituants de l'essence de Géranium Rosat qui en contient environ 20 pour 100.

Cet ester, employé en solution à 2 pour 1000 dans l'alcool à 33° , est légèrement hypotenseur ; à la dose de 1 cm^3 . par kilog., il provoque une chute de pression de 1 à 2 cm. de mercure, accompagnée d'apnée et avec réduction des oscillations. Au moment du retour de la tension artérielle à la normale, il y a au contraire apparition de grandes oscillations et une légère hypertension compensatrice, phénomènes dus vraisemblablement à une décharge d'adrénaline.

Le valérianate d'amyle, $\text{C}^4\text{H}^9\text{COO-C}^5\text{H}^{11}$, liquide incolore, peu soluble dans l'eau, mais abaissant très fortement sa tension superficielle (190 gouttes pour 5 cm^3) soluble dans l'alcool et l'éther (la solution alcoolique constitue l'essence de pomme artificielle, utilisée comme substance aromatisante) ne provoque qu'une très faible baisse de la pression artérielle bien qu'il y ait un abaissement très net de la tension superficielle du sang (qui passe de 100 à 120 et même 130 gouttes pour 5 cm^3). Ce corps paraît d'ailleurs assez toxique pour le cœur (apparition d'extrasystoles, de dissociation auriculo-ventriculaire).

Nous avons également essayé chez le Chien par voie intraveineuse l'*acétate d'iso-amyle* (1) (essence de poire artificielle) $\text{CH}_3\text{COO-C}^5\text{H}^{11}$, en solution alcoolique à 2 pour 1000. Ce corps a provoqué une hypotension très légère et très courte accompagnée d'une vaso-constriction rénale intense.

En résumé, l'action des esters est assez analogue à celle des alcools correspondants ; elle est cependant moins marquée que celle de ces derniers composés.

(1) D'après L. DAUTREBANDE [34] ce corps, employé en inhalation intratrachéale provoque, de même que le benzol et l'éther de pétrole, une paralysie du système vaso-moteur périphérique.

Interprétation des résultats.

Bien qu'incomplète, cette étude des essences et de quelques uns de leurs constituants (en particulier des alcools) nous a permis de mettre en évidence une action analogue de ces différents composés sur le système circulatoire : tous les corps que nous avons essayé, chez le Chien et par voie intraveineuse, bien que différents au point de vue chimique, sont plus ou moins hypotenseurs ; de plus, ils paraissent susceptibles de provoquer certains phénomènes communs tels que la vaso-constriction rénale et splénique, l'augmentation de la diurèse après une période d'oligurie, le ralentissement des mouvements respiratoires, l'action déprimante sur l'intestin isolé (1), etc.

Il y aurait donc là tout un groupe de substances tensio-actives dont la propriété hypotensive est la plus nette au point de vue expérimental. Il est à noter toutefois que pour des substances chimiques différentes les effets produits ne sont pas toujours parallèles à la tensio-activité. Mais il ne faut pas envisager cette tensio-activité seulement *in vitro*, mais aussi *in vivo* ; des corps également tensio-négatifs *in vitro* peuvent l'être différemment *in vivo* ; de plus, il faut tenir compte de leur solubilité et des variations de la tension superficielle par dilution (2), de leur toxicité, de leur destruction plus ou moins rapide dans l'organisme et surtout de leur structure chimique, qui peut favoriser ou, au contraire, diminuer leur activité vis-à-vis du système circulatoire. Ainsi, en étudiant quelques constituants des essences, nous avons pu remarquer que les acides, bien que fortement tensio-négatifs, étaient peu hypotenseurs. Par contre, la fonction alcool semble renforcer l'effet hypotenseur, les alcools acycliques étant plus actifs que les composés cycliques ; remarquons également que *pour des substances ayant même fonction chimique* et appartenant à la même série, l'activité semble proportionnelle à la tensio-activité et au

(1) Ce dernier phénomène que nous avons signalé dès 1933 [22 bis] a été confirmé en 1934 par ISSEKUTZ, LEINZINKER et ISSEKUTZ [60 bis] qui ont montré le rapport étroit qui existait entre la tensio-activité et l'action spasmolytique de nombreuses substances, en particulier les alcools.

(2) Il est difficile de juger de la tensio-activité d'un corps par sa tension superficielle propre ou par celle de solutions concentrées, ce n'est qu'en déterminant l'abaissement de t. s. pour des solutions de plus en plus diluées qu'on peut se faire une idée plus exacte du pouvoir abaissant sur la tension superficielle.

poids moléculaire ; il en est ainsi pour la série des alcools aliphatiques.

L'analogie d'action physiologique de nombreuses substances tensio-négatives permet de supposer que, malgré l'absence dans certains cas de parallélisme entre l'effet déprimant sur la tension superficielle et l'activité sur le système circulatoire, c'est l'abaissement de la tension superficielle du sang circulant qui est capable de provoquer certains effets physiologiques tels que l'hypotension (avec vaso-constriction rénale et splénique mais avec vaso-dilatation périphérique) la diurèse, le ralentissement des mouvements respiratoires, phénomènes que nous avons étudiés en détail à propos de l'alcool octylique, prototype des substances tensio-négatives.

Quant au mécanisme d'action, nous avons vu que l'hypotension provoquée par les substances n'est sous la dépendance ni du système sympathique (la double vagotomie, l'atropine, l'ergotamine ou la yohimbine ne la modifient guère) ni des centres encéphalo-bulbaires (la section de la moelle bulbaire est inopérante). On ne peut envisager non plus un mécanisme d'ordre réflexe au niveau des zones vaso-sensibles puisque la destruction des sinus carotidiens accompagnée de vagotomie n'a pas d'effet empêchant, ni une défaillance du myocarde, puisque la chute est brusque et ne s'accompagne pas, tout au moins pour des doses non toxiques, de troubles cardiaques. Elle n'est pas non plus d'ordre paralytique car, même au moment de la pression minimum, diverses substances pharmacodynamiques (acétylcholine, adrénaline) continuent à agir.

Il reste à envisager un mécanisme vaso-moteur.

Le rein n'augmente pas de volume au cours de l'hypotension ; bien au contraire, on constate à ce niveau une vaso-constriction intense. Le phénomène est trop important et dure trop longtemps pour être uniquement passif ; il s'agit vraisemblablement d'une vaso-constriction active ; notons d'ailleurs que le phénomène a lieu pour de faibles doses, sans action sur la pression sanguine, et qu'il ne se produit plus après désinuation. Quant à la rate et au foie, ils répondent eux aussi par une diminution de volume ; pour ce deuxième organe, il y a tendance, après le retour à la normale, à une légère vaso-dilatation.

En ce qui concerne la circulation périphérique, l'expérience des trois manomètres permet de mettre en évidence une chute marquée de la pression périphérique, concomitante de l'hy-

potension, et la pléthysmographie de la patte montre une vasodilatation lors d'injection d'octanol ou d'autres substances tensio-négatives (linalol, citronellol etc.) ; notons également l'action empêchante du benzol (employé en inhalation) substance qui, d'après L. DAUTREBANDE [32], est un paralysant du système vaso-moteur périphérique.

Cette légère vaso-dilatation périphérique ne permet pas, croyons-nous, d'expliquer à elle seule l'hypotension. On doit tenir compte également de l'abaissement de tension superficielle qui est capable comme l'ont montré divers auteurs (DUCLAUX, [37], TRAUBE [100], SZENT-GYÖRGYI [10], KOPACZEWSKI [63], etc.) de favoriser la circulation dans les tubes capillaires et d'augmenter la perméabilité des membranes. Ces différents phénomènes peuvent avoir lieu au niveau des capillaires sanguins. En faveur de cette hypothèse, il faut rappeler ici qu'au cours de l'hypotension provoquée par l'octanol on constate une certaine concentration du sang. Quant à l'effet diurétique, on ne peut invoquer pour l'expliquer une augmentation de la quantité de sang au niveau du rein puisqu'il n'y a ni hypertension, ni vasodilatation ; il faut plutôt songer à la qualité du liquide circulant, et là encore, on ne peut s'empêcher de penser aux modifications de la tension superficielle, hypothèse d'ailleurs en accord avec les expériences sur le rein isolé et avec ce fait que les substances tensio-négatives (peptone, cholalate et oléate de soude, sels biliaires, alcools terpéniques) sont plus ou moins diurétiques.

Si, maintenant, on compare les effets physiologiques provoqués par divers constituants des essences et en particulier les alcools, à ceux d'autres composés on voit qu'on peut les rapprocher d'un certain nombre d'autres substances hypotensives (d'ailleurs plus ou moins tensio-négatives). Parmi celles-ci nous citerons :

L'histamine, surtout étudiée par DALE et LAIDLAW [28, 29, 30] qui ont pu montrer que cette substance provoquait une constriction des artérioles et une dilatation des capillaires splanchniques ; celle-ci s'accompagne d'une augmentation de leur perméabilité, amenant une transsudation du plasma (1). Notons également que ZUNZ [97] a signalé l'abaissement de la tension superficielle du sang au cours du choc histaminique.

Les venins de Cobra et de *Vipera Aspis*, dont une étude phar-

(1) On pourra se reporter à ce sujet à l'intéressant ouvrage de GUGGENHEIM [54 bis].

macodynamique approfondie a été faite par J. GAUTRELET [46, 47] et ses collaborateurs (signalons à ce sujet l'excellent travail de N. HALPERN [56] sur le venin de *Vipera Aspis*), et dont l'action est analogue à celle de l'histamine.

La peptone, qui provoque elle aussi une constriction des artères (PASTEUR VALLERY-RADOT [86]) et une vaso-dilatation périphérique (HERMANN [59]), et dont l'action diurétique a été signalée par GOVAERTS [53].

Les sels biliaires (glycocholate et taurocholate de sodium) étudiés récemment par BALTAGEANO, VASILIU et GHEOGEVICI [2, 3], qui obtiennent en même temps que l'hypotension, une vaso-constriction rénale et splénique.

L'adénosine qui, selon MARCOU [80, 81], amène simultanément une chute accentuée de la tension artérielle et la diminution du volume du rein et de la rate.

L'oléate de soude préconisé comme hypotenseur par Maurice RENAUD [89].

Le cholalate de soude étudié par CARRIÈRE et GÉRARD [15], qui ont mis en évidence ses propriétés hypotensives et diurétiques.

A quelques détails près et en dépit d'actions secondaires différentes, ces substances ont des effets analogues à ceux des substances tensio-négatives (en particulier des alcools) que nous avons étudiées. Cette identité des symptômes provient-elle d'un mécanisme analogue et en rapport avec l'action déprimante sur la tension superficielle ? Cette hypothèse n'est pas à rejeter mais doit être confirmée par de nouvelles expériences.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES.

Au cours d'une étude expérimentale de divers composés abaissant la tension superficielle de l'eau, deux catégories de corps se sont montrées particulièrement intéressantes, à la fois par leur pouvoir tensio-négatif élevé et leur action sur le système circulatoire (se traduisant par une hypotension). Ce sont : d'une part, les alcools aliphatiques saturés, d'autre part, les essences ; ces deux groupes étant, en réalité, voisins l'un de l'autre puisque les alcools sont des constituants normaux de nombreuses essences.

Pour respecter l'ordre chronologique suivant lequel ont été expérimentés les composés tensio-actifs, la première partie de ce travail a été consacrée aux alcools aliphatiques. Les premiers termes de la série s'étant montrés peu actifs et, d'autre part, la solubilité dans l'eau décroissant rapidement avec la longueur de la chaîne carbonée, nous nous sommes limité à l'étude des alcools butylique, amylique, hexylique, heptylique et surtout octylique.

On a ainsi pu constater que l'action déprimante de ces alcools sur la pression artérielle est d'autant plus marquée que le nombre d'atomes de carbone est plus élevé, les alcools primaires étant plus actifs que les alcools secondaires ; il faut également remarquer, pour cette série d'alcools, le parallélisme qui existe entre le pouvoir hypotenseur et le pouvoir tensio-négatif.

L'alcool octylique primaire ou octanol I, le dernier alcool de cette série qui soit encore un peu soluble dans l'eau, et qu'on trouve à l'état naturel dans l'essence de Berce, s'est révélé le plus intéressant des alcools étudiés. En effet, cet alcool, qui est fortement tensio-négatif, agit à très faible dose (1) et, à condition d'employer un corps convenablement purifié, il existe une grande marge de sécurité entre la dose active et la dose toxique. Ce corps produit chez le Chien et par injection intra-

(1) De l'ordre du milligramme par kilog et par voie intraveineuse chez le Chien.

veineuse, une hypotension immédiate, douce et prolongée et sans dommage pour le cœur. Cette hypotension n'est pas empêchée, mais au contraire semble renforcée par section des vagues ou désinuation ; elle s'accompagne d'une vaso-constriction dans le domaine splanchnique (rein, rate, foie, intestin) et d'une légère vaso-dilatation des membres. L'étude des modificateurs du système nerveux autonome montre qu'elle n'est pas sous la dépendance du système sympathique, tout au plus peut-on signaler une légère synergie entre l'octanol et l'atropine et un certain antagonisme avec les parasympathomimétiques. Cet alcool est également doué de propriétés diurétiques et de propriétés sédatives du système nerveux central ; de plus, il ralentit les mouvements respiratoires. Au point de vue humoral, on constate, sous l'influence de l'octanol, un abaissement de la tension superficielle du sang *in vivo*, et une augmentation de la coagulabilité, de la viscosité et du nombre d'hématies. Enfin, contrairement à beaucoup d'agents tensio-négatifs, l'alcool octylique convenablement purifié, n'est pas hémolytique.

Quant au mode d'action, la légère vasodilatation périphérique constatée au cours de l'hypotension paraît insuffisante pour expliquer à elle seule la baisse de pression ; nous croyons qu'il faut également faire intervenir l'abaissement *in vivo* de la tension superficielle du sang, modification qui peut améliorer la circulation au niveau des capillaires et augmenter leur perméabilité.

Enfin l'examen de différents composés octyliques, dont certains constituent des impuretés de l'octanol commercial, a montré qu'ils étaient moins actifs et souvent plus toxiques que l'alcool octylique primaire.

Les essences, qui font l'objet de la deuxième partie de ce travail, se sont montrées, elles aussi, douées d'un certain pouvoir hypotenseur, particulièrement celles qui sont riches en alcools acycliques ; malheureusement ce sont des mélanges peu définis et leur activité varie d'un échantillon à l'autre ; c'est pourquoi nous avons continué nos expérimentations avec les constituants des essences. Néanmoins, l'essai physiologique de quelques unes a permis de mettre en évidence une action indéniable sur le système circulatoire, même à faible dose ; ceci montre l'intérêt des essences en Matière médicale et le rôle important qu'elles peuvent avoir dans l'activité de nombreuses drogues d'origine végétale.

L'étude de divers constituants des essences a montré que les carbures, les aldéhydes, les acides étaient peu hypotenseurs, les acides sont particulièrement toxiques et hémolytiques. Par contre, les esters et surtout les alcools, toujours employés par voie intraveineuse et chez le Chien, ont une action déprimante bien plus marquée sur la pression artérielle. Quelques alcools terpéniques ont été étudiés en détail : les alcools acycliques (linalol, citronello, géraniol, rhodinol) sont plus actifs que les alcools acycliques (terpinéol, menthol, bornéol).

Ces alcools terpéniques sont cependant moins hypotenseurs que les alcools aliphatiques supérieurs, de plus leur action hémolytique est un obstacle à leur emploi. Quant à leur mode d'action, dont nous avons longuement discuté et que nous avons comparé à celui de certains autres hypotenseurs (sels biliaires, histamine, venins, etc.) il paraît analogue à celui de l'alcool octylique primaire, prototype des substances tensio-négatives car, parmi tous les composés expérimentés, c'est cet alcool, hypotenseur, diurétique et de plus non hémolytique, qui, jusqu'ici, s'est montré le plus actif et le moins toxique.

Vu, bon à imprimer :
Le Président de la Thèse,
EM. PERROT.

Vu :
Le Doyen de la Faculté,
P. GUÉRIN.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE.

1. ASHER und SCHEINFINKEL. — Die Umstimmung pharmacologischer Wirkungen, insbesondere autonomer Nervenendgifte durch oberflächenaktive Stoffe. *Biochem. Ztschr.*, 1927, **186**, 87.
2. BALTACEANO (G.) et VASILIU (C.). — Recherches sur le taurocholate de soude. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **115**, 1550 et 1552.
3. BALTACEANO (G.), VASILIU (C.) et GHEORGEVICI. — Recherches sur l'action du glycocholate de soude. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **116**, 548 et 550.
4. BENHAMOU (Ed.) et NOUCHY (A.). — La plaquettose adrénalinique chez l'homme normal et pathologique. *Journ. physiol. et pathol. gén.*, 1930, **28**, 73.
5. BERNOU (M.). — Sédimentation globulaire et viscosité sanguine. *Thèse Doct. Univ. (Pharm.)*, Paris, 1935.
6. BILLARD (G.) et DIEULAFÉ (L.). — Influence de la tension superficielle des solutions de curare sur leur toxicité. *C. R. Soc. Biol.*, 1904, **56**, 146.
7. BODENSKY (M.). — Lipoid solubility, permeability and hemolytic action of the saturated fatty acids. *Journ. of Biol. Chem.*, 1928, **79**, 241.
8. BOUCKAERT (J. J.) et CZARNECKI (Ed.). — Influence de l'augmentation de la viscosité du sang sur l'électrocardiogramme du Chien. *Journ. physiol. et pathol. gén.*, 1929, **27**, 55.
9. BOUVEAULT (L.) et BLANC (G.). — Transformation des acides monobasiques saturés dans les alcools primaires correspondants. *Bull. Soc. Chim.*, 1904, **31**, 669.
10. BRINKMANN (R.) und SZENT-GYÖRGYI. — Studien über die physikalisch-chemischen Grundlagen des vitalen Permeabilität. I. Mitt. Die Wirkung kapillaraktiver Stoffe auf die Permeabilität von kolloidum membranen. *Biochem. Ztschr.*, 1923, **139**, 261.
11. BUSQUET (H.). — Action hypnoanesthésique exercée sur les Poissons par divers constituants des essences. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **112**, 268.
12. BUSQUET (H.) et VISCHNIAC (Ch.). — Gomme arabique et tachyphylaxie. Rapport du phénomène avec l'état colloïdal et l'incoagulabilité du sang. *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **100**, 642.
13. BUSQUET (H.) et VISCHNIAC (Ch.) — Action paralysante de la fonction chimique ester sur l'intestin isolé. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **112**, 1178.
14. BUSQUET (H.) et VICHNIAC (Ch.). — Influence de la viscosité sur l'action hypotensive de l'yohimbine. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **119**, 1376.

15. CARRIÈRE et GÉRARD. — De l'action hypotensive du cholate de soude. *Bull. Acad. Méd.*, 1932, **107**, 443.
16. CHAPPMANN. — *Intern. Zsicht. physik.-Chem. Biol.*, 1914, **1**, 293, d'après HERCYK **58**.
17. CHARLIER (R.). — Action de l'octanol sur la périphérie vasculaire de la Grenouille et du Rat. *Archiv. mal. du cœur*, 1936, N° 9, 567.
18. CLARK (A. S.). — The mode of action of alcohols and narcotics on the frog's ventricle. *Archiv. intern. pharmacod. therap.* 1930, **38**, 101.
19. CLERC (A.), DESCHAMPS (P. N.), PARIS (R.) et STERNE (J.). — Densité et tension superficielle du sang au cours de l'hypertension artérielle. *Bull. Soc. Méd. Hop. Paris*, 1932, N° 31, 1565.
20. CLERC (A.), PARIS (R.), DESCHAMPS (P. N.) et STERNE (J.). — Sur la mesure de la tension superficielle du sang par un procédé stalagmométrique spécial. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **112**, 779.
21. CLERC (A.), PARIS (R.) et JANOT (M. M.). — Contribution à l'étude expérimentale du sulfate de mescaline. *C. R. Soc. Biol.*, 1936, **121**, 1300.
22. CLERC (A.), PARIS (R.) et STERNE (J.). — Action de l'alcool octylique sur la pression artérielle et la tension superficielle du sang chez l'animal. *C. R. Soc. Biol.*, 1932, **111**, 774.
- 22 bis. CLERC (A.), PARIS (R.) et STERNE (J.). — Etude expérimentale de l'octanol. *Archiv. Mal. du cœur*, 1933, N° 12, 717.
23. CLERC (A.), PARIS (R.) et STERNE (J.). — De l'action hypotensive artérielle de certaines substances qui abaissent la tension superficielle. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **113**, 360.
- 23 bis. CLERC (A.), STERNE (J.), DELAMARE (J.) et PARIS (R.). — Sur les effets coagulants et hémostatiques de l'alcool octylique primaire au cours des syndromes hémorragiques. *Presse Méd.*, 1936, N° 87, 1681.
24. CLERC (A.), STERNE (J.) et PARIS (R.). — Sur le traitement de l'hypertension artérielle par les injections intraveineuses d'alcool octylique. *Presse Méd.*, 1933, N° 94, p. 1901.
25. CLERC (A.), STERNE (J.) et PARIS (R.). — Nouvelles recherches expérimentales sur l'action de l'alcool octylique primaire. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **116**, 600.
26. CLERC (A.), STERNE (J.) et PARIS (R.). — Nouvelles recherches sur l'action expérimentale de certaines substances tensio-négatives chez le Chien. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **116**, 864.
27. CLERC (A.), STERNE (J.) et PARIS (R.). — Sur quelques points concernant l'action de l'alcool octylique primaire et de certains corps tensio-négatifs sur le rein. *An. de Méd.*, 1935, **38**, 32.
28. DALE (H.) and LAIDLAW (P. P.). — The physiological action of β -imidazol éthylamine. *Journ. of physiol.*, 1911, **41**, 318.
29. DALE (H.) and LAIDLAW (P. P.). — Histamin shock. *Journ. of physiol.*, 1919, **43**, 355.
30. DALE (H.) and RICHARDS. — The vasodilator action of histamin and some others substances. *Journ. of physiol.*, 1918, **42**, 110.
31. DAUTREBANDE (L.). — L'hypertension expérimentale chronique. *Presse Méd.*, 1933, **13**, 252.

32. DAUTREBANDE (L.). -- Paralysie périphérique du système vaso-moteur par le benzol. *Archiv. Intern. pharmacod.*, 1932, **44**, 394.
33. DAUTREBANDE (L.). -- L'action sur le système vaso-moteur de certains solvants volatils utilisés dans l'industrie. *La Médecine*, mars 1935.
34. DAUTREBANDE (L.), ALLOZA-FECED (J.), PHILIPPOT (E.), CHARLIER (R.) et BODSON (M. T.). -- Paralysie du système vaso-moteur par les vapeurs d'acétate d'amyle et de vernis dit cellulosique. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **119**, 314.
35. DAUTREBANDE (L.), MARTINETTI et MARÉCHAL. -- La paralysie du système vaso-moteur périphérique par l'éther de pétrole. La La syncope éther de pétrole-adrénaline. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **117**, 90.
- 35 bis. DELABY (R.) et SABETAY (S.). -- Evaluation par acétylation pyridinée de la teneur en alcools primaires et secondaires libres, en présence d'alcools tertiaires, dans les huiles essentielles. *Bull. Soc. Chim. France*, 1935, **2**, 1716.
36. DELAMARE (J.). -- Sécrétion rénale et tension superficielle. *Thèse Doct. Méd.*, Paris 1936.
37. DUCLAUX (J.). -- *Traité de chimie physique appliquée à la biologie*. Paris, 1934. Hermann édit.
38. EISEMBERG. -- *Plant Physiology*, 1930, **5**, 131, cité par TIFFENEAU [97].
39. FORESTIER (J.). -- L'éducue de la sédimentation des hématies par la méthode de WESTERGREEN. *Monde Médical*, 15 juillet 1931.
40. FOURNEAU (E.) et BOVET (D.). -- Recherche sur l'action sympatholytique d'un nouveau dérivé du dioxane. *Archiv. intern. pharmacod.*, 1933, **46**, 178.
41. FÜHNER (H.). -- Ueber die Einwirkung verschiedener Alkohole auf die Entwicklung der Seeigel. *Archiv. für exp. Pathol. und Pharm.*, 1903-1904, **51**, 1.
42. FÜHNER (H.). -- Pharmakologische Studien au Seeigeleirn. *Archiv. für exp. Pathol. und Pharm.*, 1904-1905, **52**, 69.
43. GARRELON (L.) et THUILLANT (R.). -- Action vagotonisante de l'essence de Marjolaine. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **115**, 230.
44. GAUTRELET (J.). -- Contribution à l'étude physiologique du chloralose. *C. R. Soc. Biol.*, 1918, **81**, 371.
45. GAUTRELET (J.). -- *Eléments de technique physiologique*. Paris 1932. Masson édit.
46. GAUTRELET (J.) et HALPERN (N.). -- Action du venin de Cobra sur la circulation. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **115**, 942 et *Archiv. Intern. physiol.*, 1934, **38**, 293.
47. GAUTRELET (J.), HALPERN (N.) et CORTEGGIANI (Mlle El.). -- Action du venin de *Vipera Aspis* sur la circulation. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **116**, 867.
48. GAUTRELET (J.) et VECHIU (O.). -- Action du formol sur le système nerveux végétatif. *Ann. de physiol.*, 1928, 129.
- 48 bis. GELLHORN (E.) et RÉGNIER (J.). -- *La perméabilité en physiologie et en pathologie générale*. Paris 1936. Masson et Cie édit.

49. GIBBS (R. D.). — The toxicity of normal aliphatic alcohols. *Amer. Journ. of Bot.*, 1934, **21**, 645.
50. GOIFFON (R.). — Nouveau procédé de mesure de la tension superficielle. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1926, **8**, 185.
51. GOIFFON (R.). — Action antagoniste du mucus et de l'albumine sur l'abaissement de la tension superficielle des liquides de l'organisme. *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **102**, 646.
52. GORIS (A.) et VISCHNIAC Ch.). — Essai sur la composition chimique des eaux distillées. *Association française pour l'avancement des Sciences*, 1915, p. 180.
53. GOWAERTS. — *Le fonctionnement du rein malade*. Paris 1936. Masson édit.
54. GRUBER. — *Journ. Lab. Clin. Med.*, 1923, 9, N°s 1 et 2, cité d'après SOLLMANN [94].
- 54 bis. GUGGENHEIM (M.). — *Les amines biologiques* (édition française de A. BERTHELOT, A. R. PRÉVOT et G. KARL). Paris 1934, Baillière et fils édit.
55. HALPERN (N.). — Etude pharmacodynamique d'un anticoagulant : le moranyl. *C. R. Soc. Biol.*, 1932, **110**, 1186.
56. HALPERN (N.). — Le venin de *Vipera Aspis*. Etude expérimentale. *Thèse Doct. Med.*, Paris 1936.
57. HALPERN (N.). — Considérations sur les propriétés physiologiques de quelques venins. *La Médecine*. Septembre 1936.
58. HERCYK (F.). — Oberflächenspannung in der Biologie und Medizin. Dresden 1934. Theodor Steinkopf.
59. HERMANN (H.), MORIN (G.) et VIAL (S.). — Démonstration directe de l'action vasodilatatrice périphérique du choc peptonique. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **118**, 250.
60. HEYMANS (C.), BOUCKAERT et RÉGNIERS. — *La région sino-carotidienne et la zone homologue cardio-aortique*. Paris 1934, Doin édit.
- 60 bis. ISSEKUTZ (B. V.), LEINZINKER (M.) und ISSEKUTZ (B. V. Jun.). — Oberflächenaktivität und spasmolytische Wirkung. *Archiv. für exp. Pathol. und Pharmacol.*, 1934, **176**, 8.
61. JACOBSON et LAUGIER (H.). — Action hypotensive de l'alcool benzylique. *C. R. Soc. Biol.*, 1922, **86**, 247.
62. KAYSER (F.). — Contribution à l'étude de la pharmacodynamie de quelques nouveaux composés mercuriels et du nepthal. *Thèse Doct. Univ. (Pharm.)*, Paris 1931.
63. KOPACZEWSKI (W.). — *Théorie et pratique des Colloïdes en Biologie et en Médecine*. Paris, 1923, Masson édit.
64. LA BARRE (J.). — Sur les modifications du pH du plasma lors du choc histaminique et ses rapports avec l'abaissement de la tension superficielle. *C. R. Soc. Biol.*, 1926, **95**, 237.
65. LAIGNEL-LAVASTINE, WURMSER (Mlle Lise) et KORESSIOS (N. T.). — Mécanisme physiologique de l'action hypotensive du venin de Cobra. *Bull. Soc. Méd. Hôpitaux*, Paris, 23 mars 1934.
66. LAUNOY (L.). — *Notions de pharmacodynamie. Leçons sur la toxicité*. Paris 1935, Baillière et fils édit.

67. LECOMTE DU NOÛY (P.) — Tension superficielle du sérum. Chute de tension superficielle due à l'addition de certaines substances et action antagoniste du sérum. *C. R. Soc. Biol.*, 1923, **89**, 1148.
68. LECOMTE DU NOÛY (P.). — Sur la capacité d'adsorption des protéines du sérum vis-à-vis des sels biliaires. *C. R. Soc. Biol.*, 1928, **99**, 1097.
69. LECOMTE DU NOÛY (P.). — *Equilibres superficiels des solutions colloïdales*. Paris 1929. Masson édit.
70. LECOMTE DU NOÛY (P.). — *Méthodes physiques en biologie et en médecine*. Paris 1933, Baillière fils édit.
71. LEGRAS (M.). — Contribution à l'étude physiologique et chimique du bornéol et des éthers du bornéol. *Archiv. intern. pharmacod.*, 1905, **15**, 179 et *Thèse Doct. Méd.*, Paris 1906.
72. LEMESIC (M.). — Prüfung diuretischer Mittel an der isolierten Kaninchenniere. *Klin. Woch.*, 1923, **2**, 1455.
73. LEMOIGNIC (E.) et GAUTRELET (J.). — Injections intraveineuses d'huile. Contribution à l'étude physiologique du lipo-vaccin T.A.B. *C. R. Ac. Sc.*, 1918, **166**, 312.
- 73 bis. LOEPER (M.), DEBRAY et CHAILLEY-BERT. — Recherches expérimentales sur l'hypotension par les produits alliés. *C. R. Soc. Biol.*, 1921, **85**, 1431.
74. LOEPER (M.), MOUGEOT (A.) et AUBERTOT (V.). — Action de divers hypotenseurs sur la fibre myocardique. *Press. Méd.*, 1934, **42**, 851.
75. LUMIÈRE (A.) et GRANGE (Mme R. H.). — Relation entre la toxicité, le pouvoir hémolytique et la tension superficielle de quelques substances hémolysantes chimiquement définies. *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **100**, 1210.
76. LUMIÈRE (A.) et RÉTIF (Ed.). — Hémolyse et tension superficielle. *C. R. Soc. Biol.*, 1928, **98**, 984.
77. MACHT (D. I.). — On the anthelmintic action of benzylalcohol and benzylesters. *Journ. of Pharm.*, 1920, **14**, 323.
78. MACHT (D. I.) and MEYER (J. D.). — Effect of 18 normal aliphatic alcohols on growth of *Lupinus albus*. *Amer Journ. of Bot.*, 1933, **20**, 145.
79. MALMÉJAC (J.). — Nerfs dépresseurs et diurèse. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **118**, 163.
80. MARCOU (I.). — Sur l'adénosine et son action hypotensive. *C. R. Soc. Biol.*, 1932, **109**, 788.
81. MARCOU (I.). — Sur l'action vasculaire élective de l'adénosine. *C. R. Soc. Biol.*, 1932, **109**, 985.
82. MASCRÉ (M.) et ROLLEN (Mlle A.). — Influence de la tension négativité sur la structure de la cellule végétale. *C. R. Ac. Sc.*, 1935, 252.
83. NOLF (P.). — Procédé nouveau, applicable à l'étude des substances d'action vaso-motrice et à la détermination de la durée totale de la circulation. *Bull. Ac. Roy. Belg.*, 1902, 895.
84. NOTHMANN-ZUCKERHANDL (H.). — Die Wirkung der Narcotica auf die Plasmatorung. *Biochem. Zeitschr.*, 1912, **45**, 412.

85. PARIS (René). — Action de diverses substances organiques volatiles sur quelques glucidases *in vivo* et *in vitro*. *Thèse Doct. ès-Sc.*, Paris 1935.
86. PASTEUR VALLERY-RADOT, LEDOUX-LEBARD, HAMSBERGER (S.), HUGO (Mme) et CALDERON. — Artériographie au cours du choc anaphylactique du Lapin. *Press. Méd.*, 1935, N° 53, 1057.
87. PERROT (Em.). — Sur un nouveau réactif colorant des huiles essentielles. *Journ. Pharm. et Chim.*, 1891, (5), **23**, 498.
- 87 bis. PEZZANGORA (F.). — Etude chimique et expérimentale de l'hypertension artérielle traitée par l'injection intraveineuse d'alcool octylique. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **119**, N° 27.
88. PORTIER (P.) et LOPEZ-LOMBA (J.). — Utilisation des Poissons de petite taille pour la découverte de faibles quantités de substances toxiques. *C. R. Soc. Biol.*, 1912, **87**, 1165.
89. RENAUD (M.). — Action hypotensive de l'oléate de soude. *Bull. Soc. Méd. Hôpitaux*. Paris, 1930, **16**, 802.
90. ROLLEN (Mlle A.). — Action du chlorure d'éthyle, de l'octanol, des alcools amyliques sur la structure de la cellule végétale. *Thèse Doct. Univ.* (Pharm.) Paris 1936.
91. SALANT. — Cité d'après SOLLMANN [94].
92. SANTENOISE (D.), MERKLEN (L.), VIDACOVITCH (M.) et FRANCK (C.). — Les bases physiologiques du traitement de l'hypertension par la vagotonine. *Press. Méd.*, 1933, N° 90, 1745.
93. SCHRODER (H.) und MACHT (D. I.). — Ueber die lokalanästhetische Wirkung von 23 isomeren octyolkohlen. *Archiv. exp. Pathol. und Pharmacol.*, 1930, 158, 53.
94. SOLLMANN (T.) and HANZLIK (P.). — *An introduction to experimental pharmacology*. Philadelphia and London. 1928, Sanders Company.
95. SSINJERTROF. — *Journ. exp. biol. med.*, 1927, **131**, 65, d'après TIFFENEAU [97].
96. STERNE (J.). — Essai sur l'étude de la tension superficielle en Médecine. *Thèse Doct. Méd.*, Paris 1935.
97. TIFFENEAU (M.). — Revue de pharmacologie. *Paris Médical*, 1930 et 1931.
- 97 bis. TIFFENEAU (M.) et TORRÈS. — Sur les propriétés hypnotiques de l'hydrobenzoïne et ses homologues alcoylés. *C. R. Ac. Sc.*, 1924, **178**, 237.
98. TOSCANINO RICO. — Action de quelques essences sur l'*Ascaris* du Porc. *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **102**, 217.
99. TOSCANINO RICO. — Efficacité anthelmintique du Géraniol. *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **102**, 218.
100. TRAUBE (J.) und DANNENBERG (F.). — Ueber das Permeabilitätsproblem. *Biochem. Ztschr.*, 1928, **198**, 209.
101. VERCAUTEREN (E.). — Influence de l'injection sous-cutanée de cocaïne sur les reflexes vaso-moteurs. *C. R. Soc. Biol.*, 1931, **108**, 244.
102. WESTERGREEN. — Ueber die stabilitätsreaktion des Blutes nelest Vergleichswestes bei Verschiedenen Methodik. *Klin. Woch.*, 1922, N° 27.

103. WURTZ (A. D.). — *Dictionnaire de Chimie*. Paris 1908. Hachette. et Cie édit.
 104. ZELLER (H.). — Wirkung von oberflächenaktiven Stoffen die Hefegärung. *Biochem. Ztschr.*, 1927, **183**, 369.
 105. ZINCKE. — *Bull. Soc. Chim.*, 1869, **12**, 144 et 1871 d'après WURTZ [**103**].
 106. ZUNZ (Ed.). — *Eléments de Pharmacodynamie générale*. Paris 1930, Masson édit.
 107. ZUNZ (Ed.). — *Eléments de pharmacodynamie spéciale*. Paris 1932. Masson édit.
 108. ZUNZ (Ed.) et LA BARRE (J.). — Tension superficielle et coagulation du plasma lors du choc histaminique chez le Chien. *C. R. Soc. Biol.*, 1926, **95**, 722.
-

